



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE LA FASE AGUDA
DEL ICTUS QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE
EPILEPSIA**

Tesis Doctoral

Doctorando

Laura Abraira del Fresno

Directores de tesis

Francisco Javier Salas Puig

Estevo Santamarina Pérez

José Álvarez Sabín

Tutor

José Álvarez Sabín

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

2020

AGRADECIMIENTOS

A mis directores y tutor de tesis (Dr. Salas, Dr. Santamarina y Dr. Álvarez) por haberme guiado desde el inicio con este proyecto.

A los demás compañeros de la Unidad de Epilepsia del Hospital Vall d'Hebron, en especial al Dr. Toledo por estar disponible siempre que lo he necesitado y a Manolo por su trabajo indispensable en este estudio y su paciencia infinita.

A los compañeros de la Unidad de Neurovascular por el trabajo realizado, en especial al Dr. Bustamante, por haberme ayudado durante todo este tiempo.

Finalmente, a mi familia, a mi madre y a mi hermana por creer en mí desde el inicio, y a mi padre, que en estos momentos estaría muy orgulloso de mí.

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AIT	Accidente Isquémico Transitorio
ApoCIII	Apolipoproteína CIII
BHE	Barrera Hematoencefálica
DAMPS	Del inglés, Damage-Associated Molecular Patterns
FasL	Fas Ligando
GDS	Del inglés, Geriatric Depression Scale
GroA	Del inglés, Growth-Related Oncogene α
HR	Del inglés, Hazard Ratio
HSA	Hemorragia Subaracnoidea Aguda
Hsc70	Del inglés, Heat Shock Cognate 70kDa protein
IGFBP-3	Del inglés, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3
ILAE	Del inglés, International League Against Epilepsy
IL-6	Interleuquina 6
MocA	Del inglés, Montreal Cognitive Assessment
mRS	Del inglés, Modified Rankin Scale
NCAM	Del inglés, Neural Cell Adhesion Molecule
NIHSS	Del inglés, National Institute of Health Stroke Scale
NT-proBNP	Del inglés, N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide
OR	Del inglés, Odds Ratio
RIQ	Rango Intercuartil
ROC	Del inglés, Receiver Operating Characteristic

Estudio de los mecanismos de la fase aguda del ictus que favorecen
el desarrollo de epilepsia

S100B	Del inglés, S100 Calcium-Binding Protein B
TNF-R1	Del inglés, Tumor Necrosis Factor Receptor I
VAP-1	Del inglés, Vascular Adhesion Protein-1
vWF	Del inglés, Von Willebrand Factor

ÍNDICE

ABSTRACT	7
RESUMEN	11
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 EPILEPSIA.GENERALIDADES	16
1.1.1 Epidemiología	17
1.2 EPILEPSIA POSTICTUS	18
1.2.1 Epidemiología	18
1.2.2 Tipos de crisis postictus	18
1.2.3 Factores de riesgo	19
1.2.3.1 Factores de riesgo clínicos	19
1.2.3.1.1 Gravedad clínica del ictus	20
1.2.3.1.2 Componente hemorrágico	20
1.2.3.1.3 Afectación cortical	21
1.2.3.1.4 Ictus isquémico con afectación total de la circulación anterior (TACI)	21
1.2.3.1.5 Edad joven	21
1.2.3.1.6 Crisis sintomáticas agudas	21

1.2.3.1.7 Tratamientos del ictus agudo	22
1.2.3.1.8 Estatinas	22
1.2.3.2 Factores de riesgo genéticos	23
1.2.4 Modelos predictivos de epilepsia postictus	24
1.2.5 Modelos preclínicos de epilepsia postictus	25
1.3 FISIOPATOLOGÍA Y EPILEPTOGÉNESIS	26
1.3.1 Fisiopatología	26
1.3.2 Mecanismos y cambios moleculares durante la epileptogénesis	26
1.3.3 Biomarcadores y epileptogénesis	30
1.3.4 Epileptogénesis e ictus	30
2. HIPÓTESIS	33
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo principal	36
3.2 Objetivos secundarios	36
4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA	37

4.1 Correlation of blood biomarkers with early-onset seizures after an acute stroke event	38
4.2 Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event	44
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	55
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	67
7. CONCLUSIONES	73
8. LÍNEAS DE FUTURO	75
BIBLIOGRAFÍA	77
GLOSARIO	86
ANEXOS	87
- Anexo 1: Tabla: Lista de inmunoensayos utilizados para el análisis de biomarcadores	89
- Anexo 2: Cuestionario utilizado en la entrevista telefónica	90
- Anexo 3: Escalas	95
Índice de Tablas	98
Índice de Figuras	99

ABSTRACT

Introduction: Stroke is the most frequent cause of epilepsy over 60 years. The present clinical risk factors are not enough to predict which patients are at greater risk of post-stroke epilepsy. Stroke related seizures can be triggered by acute metabolic disturbances secondary to brain damage (early-onset seizures) or appear spontaneously after a latent period of epileptogenesis (late-onset seizures or epilepsy). The epileptogenesis process involve multiple molecular changes that will make the brain tissue capable of generating spontaneous seizures. The role of these molecules after an acute stroke event has not been widely investigated. The study of clinical factors and blood biomarkers would let us deep into the mechanisms of the development of epilepsy and to identify some predictive biomarker. Thus, it will be helpful to investigate future modifying or preventive treatment strategies.

Objective: We aimed to describe clinical factors and biomarkers present during acute stroke and analyze their association with stroke related seizures. In addition, we aimed to design a predictive model combining those factors to identify the patients who are at higher risk of developing post-stroke epilepsy and thus, to better understand the epileptogenesis mechanisms.

Methods: From a cohort of 1115 acute stroke patients (ischemic and hemorrhagic) previously included in the Stroke-Chip study [1], a panel of 14 biomarkers was evaluated for the analysis of early-onset seizures (n=964) and post-stroke epilepsy (n=895). All the patients were reevaluated for the analysis of the development of epilepsy and the clinical factors and blood biomarkers associated. In addition, we retrospectively analyzed early-

onset seizures and their related factors. Multiple Cox regression models were used to identify clinical variables and biomarkers independently associated with epilepsy.

Results: In our study fifty-one patients (5.7%) developed post-stroke epilepsy. NIHSS ≥ 8 (HR=4.013; 95% CI: 2.123-7.586; $p < 0.001$) and early-onset seizures (HR=4.038; 95% CI: 1.802-9.045; $p < 0.001$) were the risk factors independently associated. Independent blood biomarkers predictive of epilepsy were levels < 1.234 of S100B, levels < 2.496 of Hsc70 and levels > 1.203 of endostatin. Thirty-eight patients (3.9%) had early-onset seizures. A greater NIHSS (OR=1.046; 95% CI: 1.001 – 1.094; $p = 0.044$) and hemorrhagic stroke (OR = 2.133; 95% CI: 1.010 – 4.504; $p = 0.047$) were the risk factors independently associated. Independent blood biomarkers predictive of early-onset seizures were levels > 0.326 of NCAM (OR= 2.625; 95% CI: 1.271 – 5.420; $p = 0.009$) and levels < 0.013 of TNF-R1 (OR= 3.334; 95% CI: 1.414 – 7.864; $p = 0.006$). The area under the ROC curve of the predictive model was stronger when clinical variables were combined with blood biomarkers than when they were used alone for epilepsy (74.3%; 95% CI: 65.2%-83.3%) vs (68.9%; 95% CI: 60.3%-77.6%) and early-onset seizures (73.5%; 95% CI: 65.1%–81.9%) vs (64%; 95% CI: 55%–72.9%).

Conclusion: Predictive clinical risk factors for post stroke epilepsy were a NIHSS ≥ 8 and having early-onset seizures. A higher NIHSS and hemorrhagic stroke were independently associated with a greater risk of early-onset seizures. Regarding blood biomarkers, down-regulated levels of S100B and Hsc70 and up-regulated levels of endostatin were independently associated with the development of epilepsy. Lower levels of TNF-R1 and higher levels of NCAM were predictive of early-onset seizures. The

combination of both clinical variables and biomarkers would be helpful to identify the patients who are more likely to have either early-onset seizures or post-stroke epilepsy.

RESUMEN

Introducción: El ictus es la causa más frecuente de epilepsia a partir de los 60 años. Los factores de riesgo descritos hasta el momento no son suficientes para predecir que pacientes desarrollarán epilepsia. Después de un ictus agudo pueden aparecer, por una parte, crisis sintomáticas agudas como resultado de las alteraciones metabólicas transitorias secundarias al daño cerebral agudo o por otra, crisis epilépticas tardías. En este último caso, las crisis ocurren después de un periodo de latencia durante el que se producen múltiples cambios moleculares implicados en lo que se conoce como epileptogénesis, proceso responsable de convertir un tejido cerebral no epileptógeno en un tejido capaz de generar crisis epilépticas de manera espontánea. Hasta el momento actual, la función de los marcadores que intervienen en este proceso no ha sido muy estudiada. El análisis de los factores clínicos y biomarcadores nos permitiría conocer los mecanismos del desarrollo de la epilepsia e identificar potenciales marcadores moleculares predictivos. Además, poder identificar alguna diana molecular para investigar futuras estrategias terapéuticas moduladoras o preventivas de la epilepsia post-ictus.

Objetivo: El objetivo de este proyecto es describir que factores clínicos, y marcadores moleculares se asocian a la aparición de epilepsia postictus y proponer un modelo predictivo que combine dichos factores para detectar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar epilepsia después del ictus y así, entender mejor el proceso de la epileptogénesis.

Métodos: Para ello analizamos un panel de 14 biomarcadores en una cohorte de 1115 pacientes con ictus agudo (isquémico y hemorrágico) previamente incluidos en el estudio Stroke-Chip [1], para el análisis de las crisis sintomáticas agudas (n=964) y de epilepsia post ictus (n=895). Se reevaluaron todos los pacientes y se examinó el desarrollo de epilepsia y los factores clínicos y biomarcadores sanguíneos asociados. Además, evaluamos retrospectivamente la aparición de crisis sintomáticas agudas y los factores asociados. Utilizamos el modelo de regresión de Cox para identificar las variables y los biomarcadores independientes asociados con las crisis sintomáticas agudas y con la epilepsia.

Resultados: En nuestro estudio cincuenta y un pacientes (5,7%) desarrollaron epilepsia. El NIHSS ≥ 8 (HR=4,013; 95% CI: 2,123-7,586; $p < 0,001$) y la historia de crisis sintomáticas agudas (HR=4,038; 95% CI: 1,802-9,045; $p < 0,001$) fueron los factores de riesgo independientemente asociados. Los biomarcadores predictivos para epilepsia fueron los niveles $< 1,234$ de S100B, los niveles $< 2,496$ de HsC70 y los niveles $> 1,203$ de endostatina. Treinta y ocho pacientes (3,9%) presentaron crisis sintomáticas agudas. Un valor de NIHSS más elevado (OR=1,046; 95% CI: 1,001 – 1,094; $p=0,044$) y el ictus hemorrágico (OR = 2,133; 95% CI: 1,010 – 4,504; $p=0,047$) fueron los factores predictivos independientes. Los biomarcadores que se asociaron independientemente a la aparición de crisis sintomáticas agudas fueron los niveles $> 0,326$ de NCAM (OR= 2,625; 95% CI: 1,271 – 5,420; $p=0,009$) y los niveles $< 0,013$ de TNF-R1 (OR= 3,334; 95% CI: 1,414 – 7,864). El área bajo la curva ROC del modelo predictivo fue mayor cuando se utilizaron las variables clínicas y los biomarcadores de forma combinada tanto para las crisis sintomáticas agudas (73,5%; 95% CI: 65,1%–81,9%) vs (64%; 95% CI: 55%–

72,9%) como para la epilepsia postictus (74,3%; 95% CI: 65,2%-83,3%) vs (68,9%; 95% CI: 60,3%-77,6%).

Conclusión: En conclusión, el NIHSS ≥ 8 y la historia de crisis sintomáticas agudas, los niveles bajos de S100B, Hsc70 y los niveles elevados de endostatina se asocian de manera independiente a la epilepsia postictus. Un mayor valor en la escala de NIHSS, el ictus hemorrágico, los niveles bajos de TNF-R1 y los niveles altos de NCAM son predictores independientes para las crisis sintomáticas agudas. La combinación de las variables clínicas juntos con los biomarcadores ayudaría a detectar los pacientes con mayor probabilidad de presentar de crisis sintomáticas agudas o desarrollar epilepsia postictus.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epilepsia. Generalidades

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta a 70 millones de personas a nivel mundial. Se caracteriza por una predisposición para presentar crisis epilépticas de manera espontánea y perdurable en el tiempo. En más de un 50% de los casos se acompaña de comorbilidades neurológicas y psiquiátricas como el deterioro cognitivo o los trastornos del estado de ánimo (ansiedad o depresión) afectando negativamente a la calidad de vida del paciente [2].

Según las últimas recomendaciones de la ILAE (International League Against Epilepsy), es necesario cumplir los siguientes criterios diagnósticos: haber presentado dos crisis epilépticas separadas por un tiempo de 24 horas, haber presentado una única crisis no provocada con un riesgo de recurrencia alto (>60% durante los siguientes 10 años), o presentar un síndrome epiléptico (Tabla 1) [2].

Tabla 1. Definición clínica práctica de la epilepsia (Fisher et al 2014)

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24h de separación.
2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60%) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

Se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad que han superado la edad correspondiente o en aquellos que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos los 5 últimos años.

1.1.1 Epidemiología

La incidencia de epilepsia en países desarrollados con rentas altas se encuentra alrededor de 50 (40-70) por 100000 habitantes por año [3,4]. Presenta una distribución bimodal con dos picos de edad: en niños menores de un año de vida y en población a partir de los 50 años. La incidencia en la población mayor de 50 años se incrementa a medida que aumenta la edad y alcanza el punto máximo a partir de los 70 años [4].

Entre el 20% y el 60% de las epilepsias son de etiología estructural y están causadas por una lesión en el sistema nervioso central cuya causa subyacente más frecuente varía según el rango de edad en el que debute la epilepsia [5]. Las malformaciones del desarrollo cortical son más frecuentes en la infancia, los traumatismos craneoencefálicos, las infecciones y los tumores cerebrales pueden aparecer en cualquier rango de edad y las enfermedades cerebrovasculares son la causa principal de epilepsia en pacientes de edad avanzada [6].

1.2 Epilepsia postictus

1.2.1 Epidemiología

El ictus es la tercera causa de muerte y una causa muy frecuente de discapacidad en países desarrollados, afecta a uno de cada seis adultos y se estiman entre 3-6 millones de casos al año [7]. Representa la etiología más frecuente de epilepsia a partir de los 60 años de edad (30%-49%) [8-10]. La incidencia se encuentra alrededor del 7% [11], aunque puede variar entre el 2% y el 20% según la etiología subyacente [12]. El periodo de mayor riesgo para la aparición de una crisis ocurre durante el primer año de seguimiento con un riesgo acumulado de hasta el 9,5% al cabo de 5 años y de hasta el 11,5% a los 10 años [13,14]. Asimismo, pueden afectar negativamente al pronóstico funcional del ictus, a la calidad de vida del paciente e incrementar los costes hospitalarios [15].

1.2.2 Tipos de crisis postictus

Según las últimas recomendaciones de la ILAE (International League Against Epilepsy), diferenciamos entre crisis sintomáticas agudas si aparecen durante la primera semana después del inicio del ictus o tardías cuando lo hacen a partir del séptimo día [16]. No obstante, trabajos anteriores han considerado como crisis sintomática aguda toda aquella que ocurre durante las dos primeras semanas después del ictus, o incluso durante el primer mes [17,18]. La importancia de este punto de corte en el tiempo radica en que el riesgo de recurrencia de las crisis tardías a los 10 años de seguimiento es superior (71,5%) al de las sintomáticas agudas (30%) [19]. Por este motivo, según las últimas recomendaciones de la ILAE, teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencia de una

crisis tardía es superior al 60%, presentar una única crisis tardía es criterio suficiente para el diagnóstico de epilepsia [2]. Desde el punto de vista fisiopatológico, las crisis sintomáticas agudas son secundarias a las alteraciones metabólicas transitorias producidas durante la fase agudo del ictus de forma local (hipoxia, disfunción metabólica, hipoperfusión global, hiperperfusión, excitotoxicidad glutamatérgica, disfunción de los canales iónicos y de la BHE), en cambio, las crisis tardías son el resultado de múltiples cambios moleculares englobados en el proceso descrito como epileptogénesis (gliosis, inflamación crónica, angiogénesis, neurodegeneración, neurogénesis, pérdida neuronal y plasticidad neuronal aberrante). Todo esto ocurre durante el transcurso de un periodo de latencia que puede durar desde varios días hasta persistir durante años [10,20].

1.2.3 Factores de riesgo

1.2.3.1 Factores de riesgo clínicos

Los estudios realizados durante los últimos años han descrito múltiples factores de riesgo clínicos asociados al desarrollo de epilepsia postictus entre los que destacan la gravedad clínica del ictus, el ictus hemorrágico, la localización cortical, el ictus isquémico con afectación total de la circulación anterior (TACI), la edad joven (<65 años) y la historia de crisis sintomáticas agudas [21–23]. No obstante, la heterogeneidad de la metodología empleada en los diferentes estudios (tipo de ictus incluidos, variables analizadas y tiempo de seguimiento) dificulta la interpretación de los resultados [9]. Hasta el momento no se conoce ningún factor de riesgo con la suficiente capacidad predictiva para identificar que pacientes presentarán alguna crisis epiléptica a lo largo del seguimiento y por lo tanto, que justifique la administración de un tratamiento antiepiléptico de forma preventiva [9].

1.2.3.1.1 Gravedad clínica del ictus

La gravedad clínica del ictus es uno de los factores de riesgo más descritos. Si bien es cierto que las variables utilizadas para evaluarla difieren entre los estudios publicados, los ictus más graves se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar epilepsia independientemente de la escala utilizada [14]. Los pacientes con ictus con puntuaciones más altas en la escala NIHSS presentan una mayor incidencia de epilepsia [13,24]. También aquellos pacientes con ictus con puntuaciones más bajas en la escala Glasgow, en la escala Barthel o con puntuaciones por debajo de 30 en la escala Escandinava del ictus [8,22].

1.2.3.1.2 Componente hemorrágico

Según estudios epidemiológicos, el ictus hemorrágico predispone a un mayor riesgo de desarrollar epilepsia (10-20%) frente al ictus isquémico (2-14%) [25–27]. Se cree que la transformación hemorrágica contribuye a la disfunción de la BHE y aumenta su permeabilidad. Esta actividad desencadenaría alguno de los mecanismos implicados en la epileptogénesis e intensificaría la respuesta neuroinflamatoria [13,28]. No obstante, trabajos más recientes no confirman estos hallazgos y reportan una elevada heterogeneidad de los resultados de los estudios publicados [20].

1.2.3.1.3 Afectación cortical

La afectación cortical multiplica por cuatro el riesgo de desarrollar epilepsia [20]. Se cree que las áreas parcheadas de tejido preservado en la región del infarto cortical podrían constituir áreas epileptogénicas [14].

1.2.3.1.4 Ictus isquémico con afectación total de la circulación anterior

(TACI)

En línea con la gravedad clínica del ictus, el grupo de Graham estimó un riesgo de 28,7% en los pacientes con ictus isquémicos con afectación de la totalidad de la circulación anterior, frente a un 13,4% en los que presentaban afectación parcial de la circulación anterior y un 4,8% en aquellos con afectación de la circulación posterior [22].

1.2.3.1.5 Edad joven

Estudios poblacionales correlacionan la edad más joven con un mayor riesgo de desarrollar epilepsia postictus, especialmente por debajo de los 65 años de edad [22]. No obstante, otros autores no encuentran diferencias significativas entre los pacientes por debajo de los 55 años y mayores de 75 años [29]. Estos resultados podrían estar en relación con una mayor supervivencia y no únicamente con una mayor susceptibilidad al desarrollo de epilepsia [9,14].

1.2.3.1.6 Crisis sintomáticas agudas

Las crisis sintomáticas agudas representan uno de los factores de riesgo asociados al desarrollo de epilepsia postictus con más evidencia científica. Ocurren entre el 2%-33% de los pacientes con ictus agudo [28], y hasta el 35% de los pacientes que las presentan pueden desarrollar epilepsia, aumentando el riesgo por cuatro [20]. No obstante, los criterios de inclusión utilizados para la definición de una crisis sintomática aguda son muy heterogéneos, lo que dificulta la interpretación de los resultados de los estudios publicados [9].

1.2.3.1.7 Tratamientos del ictus agudo

Entre el 4% y el 16,7% de los pacientes que reciben tratamiento durante la fase aguda del ictus (fibrinólisis y/o trombectomía mecánica) presentan crisis sintomáticas agudas o desarrollan epilepsia [30–32]. Estudios experimentales demuestran que el rTPA puede tener efecto neurotóxico y disminuir el umbral epileptógeno. Por otra parte, se postula que los cambios de perfusión cerebral súbitos junto con la cascada inflamatoria que tiene lugar tras la reperfusión dan lugar a un síndrome de reperfusión y podrían facilitar la aparición de crisis [33]. No obstante, los resultados de los estudios publicados son contradictorios. Mientras que algunos estudios observan un mayor número de crisis sintomáticas agudas en los pacientes tratados con fibrinólisis, otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas [34–36]. Un estudio multicéntrico publicado recientemente reporta un mayor número de crisis en los pacientes tratados tanto con trombolisis intravenosa como con tratamiento de reperfusión intrarterial durante los dos primeros años de seguimiento sin tener en cuenta el momento de aparición de las crisis [31].

1.2.3.1.8 Estatinas

Se ha descrito que el uso de estatinas durante la fase aguda del ictus disminuye el riesgo de presentar crisis sintomáticas agudas. La hipótesis sugerida se basa en el efecto neuroprotector y antiinflamatorio sobre la BHE dañada [37].

1.2.3.2 Factores genéticos

Son pocos los estudios clínicos o epidemiológicos que han analizado la influencia de las características genéticas en el desarrollo de epilepsia después de un daño cerebral agudo y la mayoría se han llevado a cabo en epilepsia secundaria a un traumatismo craneoencefálico [5]. Desde el punto de vista clínico el grupo de Zelano demuestra que tener un antecedente familiar de primer grado con epilepsia incrementa el riesgo de epilepsia postictus [38]. Se han identificado varios polimorfismos genéticos implicados en la respuesta inflamatoria como el TNF- α o IL-6, genes con particular interés por su papel como mediadores inflamatorios en la epileptogénesis [39]. Sólo tres estudios han analizado la contribución de variantes genéticas en la epileptogénesis postictus. [40–42]. Yang et al reportan una asociación entre el alelo A del polimorfismo rs671 en un gen que codifica la aldehído deshidrogenasa 2 y la epilepsia postictus. [40]. Zhang et al reportan que el polimorfismo CD40-1C/T también podría contribuir al desarrollo de epilepsia. Sugieren que las concentraciones plasmáticas de sCD40L están implicadas en la respuesta inflamatoria [41]. Chuan et al describen que un polimorfismo de TRPM6 (rs2274924) podría estar asociado a una mayor susceptibilidad para desarrollar epilepsia después de un ictus. Los pacientes con epilepsia postictus con este polimorfismo presentaban niveles disminuidos de Mg²⁺, reflejando que el polimorfismo TRPM6 podría influir en los niveles en plasma de Mg²⁺ en estos pacientes [42].

1.2.4 Modelos predictivos de epilepsia postictus

A lo largo del tiempo se han diseñado varios modelos predictivos con el objetivo de estratificar el riesgo de desarrollar epilepsia y valorar el potencial beneficio de iniciar tratamiento antiepiléptico con fines preventivos. No obstante, no existe ninguna escala con la suficiente capacidad predictiva para identificar a estos pacientes [8]. Algunas de las escalas propuestas son la escala PoSERS (Post-Stroke Epilepsy Risk Scale) diseñada para pacientes con ictus isquémicos y hemorrágicos [43], la escala CAVE para aquellos con ictus hemorrágicos [26], y la escala SeLECT, propuesta recientemente por Galovic et al, para pacientes con ictus isquémico. Esta última escala determina el riesgo de epilepsia en función de los siguientes parámetros: la gravedad del ictus (NIHSS), la etiología aterotrombótica, haber presentado crisis sintomáticas agudas, la localización cortical y la afectación del territorio de arteria cerebral media. Las puntuaciones más altas en la escala SeLECT se asocian a un riesgo de epilepsia postictus de hasta el 63% durante el primer año de seguimiento y un 83% a los 5 años (Figura 1) [44].

SeLECT score (points)	
(Se) Severity of stroke	
NIHSS ≤3	0
NIHSS 4-10	1
NIHSS ≥11	2
(L) Large-artery atherosclerosis	
No	0
Yes	1
(E) Early seizure (≤7 days)	
No	0
Yes	3
(C) Cortical involvement	
No	0
Yes	2
(T) Territory of MCA	
No	0
Yes	1

To calculate an individual's SeLECT score, the points associated with each predictor can be added to obtain the total risk score. As an example, a person who has a stroke with initially 12 points on NIHSS due to large-artery atherosclerosis, no early seizures, and with infarction involving the cortex in the MCA territory, will have a risk score of 2 + 1 + 0 + 2 + 1 = 6 points. According to figure 3, 6 points corresponds to a late seizure risk of 18% within 1 year and of 29% within 5 years after stroke. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. MCA=middle cerebral artery.

Table 4: Calculation of the SeLECT score

Figura 1: Escala SeLECT [44]

Parámetros incluidos en la escala SeLECT y puntuación correspondiente.

1.2.5 Modelos preclínicos de epilepsia postictus

Los modelos preclínicos en animales se caracterizan por la inducción de una isquemia cerebral transitoria o irreversible en roedores bloqueando de forma global o focal el flujo sanguíneo cerebral. Los modelos más frecuentemente utilizados son la oclusión mecánica de la arteria cerebral media, la fototrombosis o la vasoconstricción mediante endotelina-1. En el primer escenario se induce un infarto cortico-subcortical que genera crisis sintomáticas agudas frecuentes. No obstante, la incidencia de epilepsia a largo plazo en este modelo es baja. En el caso de la fototrombosis se inyecta colorante rosa de bengala y seguidamente se activa mediante un haz de luz externo. En este tipo las crisis aparecen al cabo de unas semanas de tiempo de latencia, pero los mecanismos implicados en la generación de estas crisis no están bien definidos [20]. El número limitado de estudios realizados hasta el momento junto con el tiempo de latencia prolongado necesario para la aparición de crisis dificulta la obtención de resultados a largo plazo. Estas limitaciones junto con la baja incidencia de epilepsia postictus obstaculiza el diseño de estudios preclínicos y la extrapolación de los resultados en humanos [21].

1.3 Fisiopatología y epileptogénesis

1.3.1 Fisiopatología

La epilepsia es el resultado de un desequilibrio entre la actividad excitatoria e inhibitoria de la red neuronal mantenida en el tiempo. El mecanismo por el que un tejido cerebral no epileptógeno se convierte en un tejido capaz de generar crisis epilépticas de manera espontánea se conoce como epileptogénesis [9]. La epileptogénesis es un proceso crónico que puede estar desencadenado por factores genéticos o adquiridos y que se mantiene aún más allá del momento del diagnóstico. La mayoría de los estudios sobre epileptogénesis en humanos se han realizado en pacientes que han sufrido un ictus, un traumatismo craneoencefálico o un estado epiléptico [45].

1.3.2 Mecanismos y cambios moleculares durante la epileptogénesis

Los mecanismos fisiopatológicos específicos que participan en el desarrollo de epilepsia por una causa adquirida (traumatismos craneoencefálicos, ictus, infecciones o crisis epilépticas prolongadas) no están bien definidos [9,21]. La epileptogénesis incluye múltiples procesos que incluyen la hiperexcitabilidad neuronal, la remodelación de los circuitos neuronales, la activación de la microglía y disfunción de los astrocitos y múltiples cambios neuroinflamatorios; todo ello asociado a una susceptibilidad genética diferente para cada uno de los pacientes afectados (Figura 2) [5,9]. Se cree que muchos de los procesos y cambios moleculares que ocurren durante la epileptogénesis podrían ser similares para las diferentes lesiones cerebrales, así como sucede con los factores de riesgo clínicos (sangrado intracraneal, disrupción de la BHE, daño cerebral grave o crisis

sintomáticas agudas) [5]. En la mayoría de los pacientes, las lesiones cerebrales no desencadenan epilepsia. Una misma lesión puede ser o no epileptógena, de la misma manera que no todos los procesos epileptogénicos una vez iniciados darán lugar a una epilepsia a largo plazo [5].

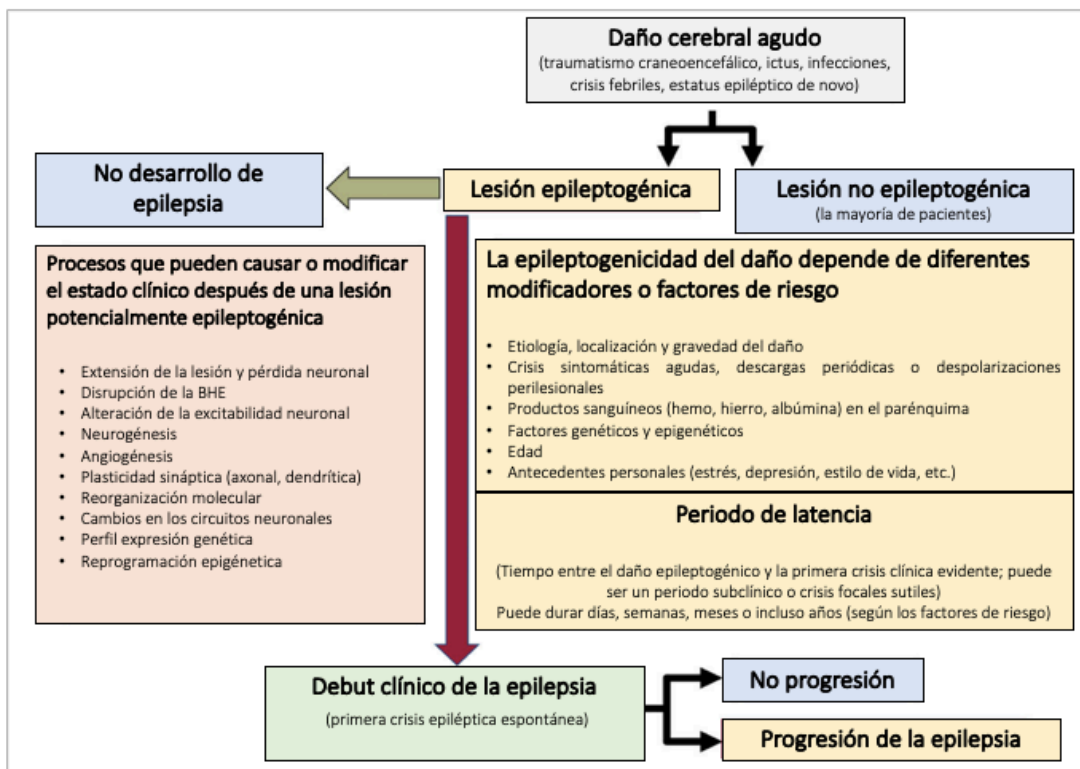


Figura 2: Visión conceptual de los diferentes procesos epileptogénicos y factores de riesgo implicados en el desarrollo de epilepsia después de un daño cerebral agudo (adaptación de Klein et al 2017)

Después un daño cerebral agudo (traumatismo craneoencefálico, infección del sistema nervioso central, ictus o estatus epiléptico) se desencadena una respuesta inflamatoria que estimula la inmunidad innata en diferentes células del sistema nervioso central (microglía, astrocitos) y se acompaña de una disfunción de la BHE [5].

Durante los primeros minutos e incluso horas, se activa la inmunidad innata y se liberan múltiples mediadores inflamatorios como DAMPs (HMGB1 o S100B), citoquinas (IL-1B, TNF-alfa, IL-6), quimioquinas, y se activan las vías efectoras COX-2 y PGE2 y la vía del complemento. Se acompaña de una disfunción de la BHE que a su vez condiciona un aumento de su permeabilidad y facilita la entrada de leucocitos al sistema nervioso central. Esta actividad tiene como fin eliminar el acúmulo de detritus ocasionado por la muerte celular y contribuirá a la liberación de más mediadores inflamatorios [5,46].

Esta cascada neuroinflamatoria es imprescindible para la reparación del daño cerebral y el mantenimiento de la homeostasis. El tipo y la gravedad del daño cerebral agudo condicionarán la intensidad y la duración de la respuesta. Cuando la cascada inflamatoria es excesiva o se mantiene prolonga demasiado en el tiempo da lugar a una disfunción celular (neuromodulación, hiperexcitabilidad, excitotoxicidad y pérdida neuronal) que incrementa la excitabilidad neuronal y disminuye el umbral epileptógeno [5,46]. Además, se produce una disrupción de la BHE que aumenta la extravasación de albúmina, mecanismo descrito que podría contribuir en la epileptogénesis [46,47]. Esta disfunción celular alteraría la expresión y función de los canales iónicos, generando posibles canalopatías adquiridas que modificarían los niveles de glutamato y ácido γ -aminobutírico predisponiendo a la aparición de crisis.

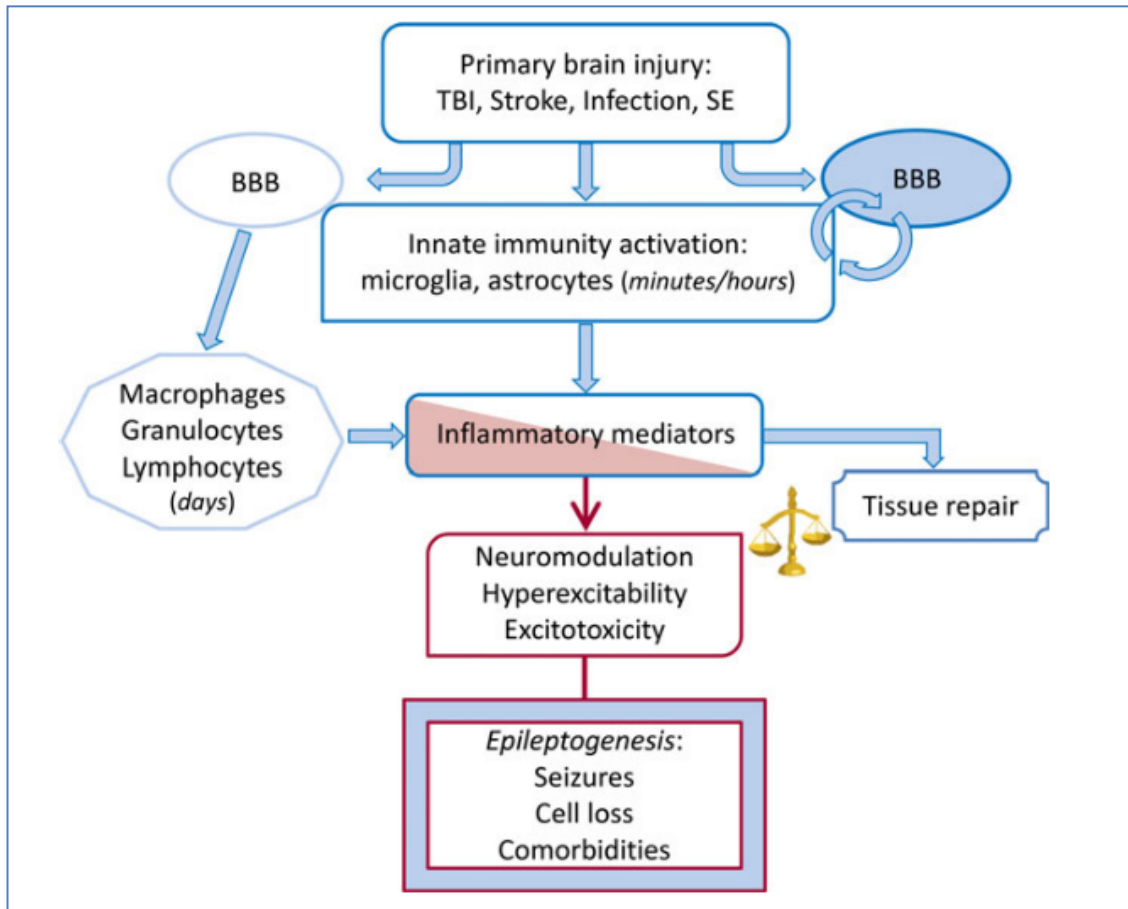


Figura 3 : Representación de los diferentes procesos fisiopatológicos inmunológicos e inflamatorios desencadenados tras un daño cerebral agudo [5].

1.3.3 Biomarcadores y epileptogénesis

Un biomarcador se define como un indicador sobre procesos biológicos normales, patogénicos o sobre respuestas a alguna exposición o intervención. Existen diferentes tipos que incluyen biomarcadores moleculares, histológicos, radiográficos o fisiológicos. La investigación de biomarcadores en epilepsia se encuentra en una fase muy precoz. Se han publicado alrededor de unos 30 artículos sobre biomarcadores en epilepsia para epileptogénesis, diagnóstico, farmacorresistencia, pronóstico, predicción sobre la respuesta después de una cirugía de epilepsia, entre otros. La mayoría de los que se han revisado han demostrado una alta sensibilidad especificidad siendo el área bajo la curva mayor que 0.800 [48].

1.3.4 Epileptogénesis e ictus

Después de un ictus agudo diferenciamos una primera fase durante las primeras 24 horas, seguida de una segunda o periodo de latencia y, por último, una tercera fase durante la que aparecen las crisis epilépticas de manera espontánea. Durante el periodo de latencia, que puede durar desde algunos días hasta varios años, transcurren la mayoría de los cambios moleculares y celulares que intervienen en la epileptogénesis [21]. Si bien los mecanismos fisiopatológicos subyacentes del ictus isquémico y hemorrágico son diferentes entre sí, en ambos escenarios se produce una respuesta inmunológica similar como consecuencia del daño celular [49].

Inicialmente se desencadena una respuesta inflamatoria aguda focal durante la que se liberan múltiples moléculas inflamatorias (DAMPs, microglía, citoquinas), se activan las células endoteliales del sistema nervioso central y se produce una invasión de células

mieloides periféricas y linfocitos, todo ello junto con una disrupción de la BHE[5,50]. Se cree que esta respuesta focal va seguida de una cascada neuroinflamatoria distal a la zona del infarto que se distribuiría globalmente por las diferentes regiones cerebrales de forma crónica.

La respuesta neuroinflamatoria se ha relacionado con algunos de los principales factores pronósticos del ictus, como la extensión del infarto (asociado a la gravedad clínica del ictus) y las complicaciones neurológicas (edema o transformación hemorrágica) o sistémicas causadas por el aumento de la permeabilidad de la BHE [51]. No obstante, se desconoce el impacto de estos cambios moleculares en otras complicaciones como la epilepsia.

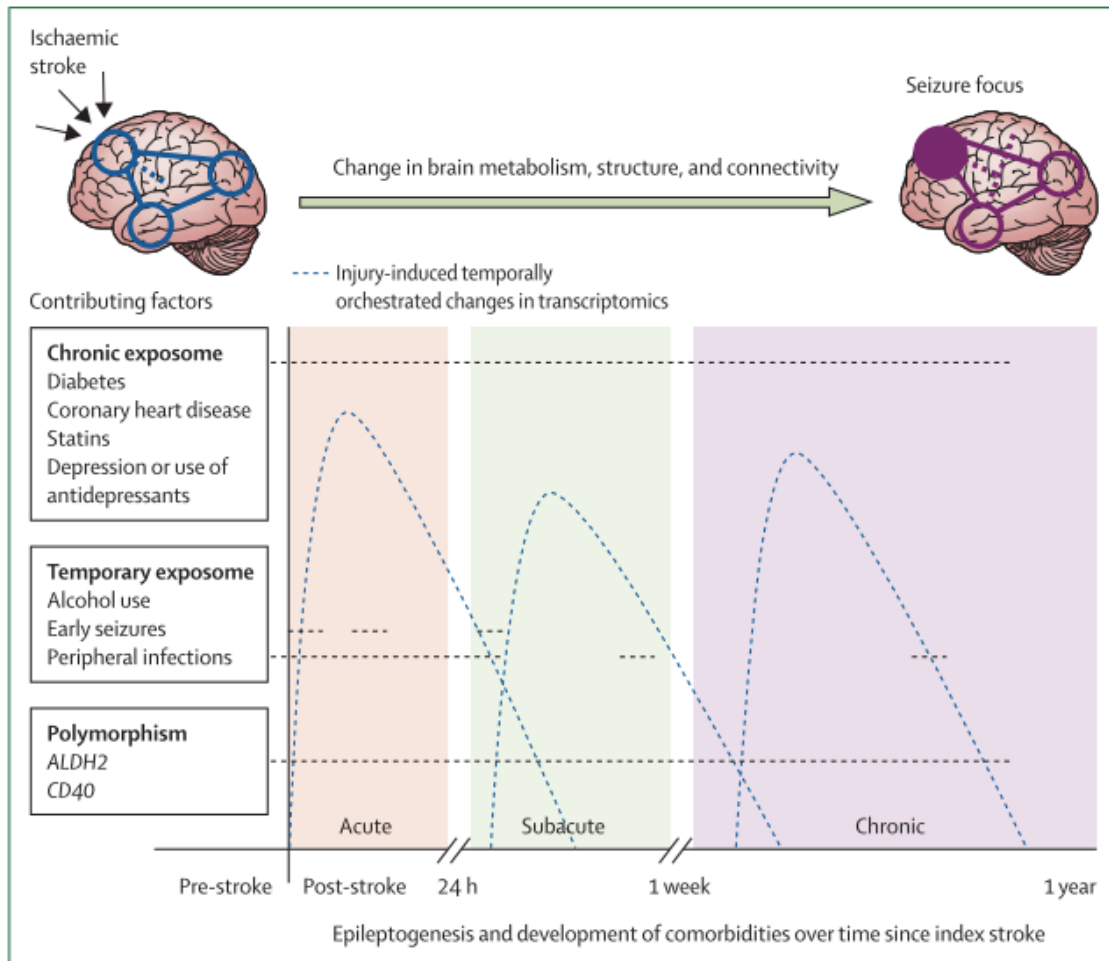


Figura 4: Evolución de la epileptogénesis y del desarrollo de las comorbilidades tras el ictus agudo [14].

2. HIPÓTESIS

El ictus representa la principal causa de discapacidad en países desarrollados. El envejecimiento de la población junto con el incremento de la supervivencia gracias al avance del tratamiento agudo del ictus son las causas principales del incremento de la prevalencia de la epilepsia postictus. El 10% de los pacientes con ictus desarrolla epilepsia y la mayoría de ellos lo hace durante el primer año de seguimiento [14].

Sabemos que después de un daño cerebral se desencadena una respuesta neuroinflamatoria durante la que participan múltiples moléculas que tienen una función importante en el proceso de epileptogénesis. Además, estudios previos han observado una asociación entre esta respuesta y la aparición de complicaciones tanto sistémicas como neurológicas. Por este motivo, estas moléculas podrían estar implicadas también en la aparición de crisis sintomáticas agudas y en el desarrollo de epilepsia postictus. Encontrar un biomarcador que contribuya a la predicción de la epilepsia postictus nos ayudaría a identificar aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de presentar crisis y a comprender mejor el proceso de epileptogénesis. Además, si podemos identificar estos pacientes será más fácil llevar a cabo futuros ensayos clínicos para el desarrollo de tratamientos antiepilépticos de carácter preventivo, ya que podremos seleccionar con más precisión a los pacientes y conseguir una muestra más representativa. A largo plazo, estos avances nos ayudarán a continuar investigando sobre dianas moleculares o neuronales como posibles dianas terapéuticas y a generar nuevas hipótesis específicas sobre la epileptogénesis [5,52]

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

- Determinar la prevalencia de pacientes con ictus que sufren crisis sintomáticas agudas y cuáles son los factores clínicos asociados con las mismas.

3.2 Objetivos secundarios

- Identificar aquellos biomarcadores que pueden ser predictores de la presencia de crisis sintomáticas agudas.
- Estudiar la incidencia de epilepsia postictus y describir los factores clínicos asociados con su presencia.
- Identificar que biomarcadores se asocian con la presencia de epilepsia postictus.
- Desarrollar un modelo predictivo de epilepsia postictus combinando las variables clínicas y los biomarcadores.

**4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE
DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA
DE DOCTORADO EN MEDICINA**

4.1 Correlation of blood biomarkers with early-onset seizures after an acute stroke event

Abraira L, Giannini N, Santamarina E, Cazorla S, Bustamante A, Quintana M, Toledo M, Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Becerra JL, Millán M, Cardona P, Terceño M, Zaragoza J, Cánovas D, Gasull T, Ustrell X, Rubiera M, Castellanos M, Dávalos A, Montaner J, Álvarez-Sabin J. Correlation of blood biomarkers with early-onset seizures after an acute stroke event. Epilepsy Behav. 2020 Mar;104(Pt B):106549. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106549. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: Epilepsy Behav. 2020 May;106:107045. PMID: 31677998.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106549

DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106549

DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106549

DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106549

DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106549

4.2 Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event

Abraira L, Santamarina E, Cazorla S, Bustamante A, Quintana M, Toledo M, Fonseca E, Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Luis Becerra J, Millán M, Hernández-Pérez M, Cardona P, Terceño M, Zaragoza J, Cánovas D, Gasull T, Ustrell X, Rubiera M, Castellanos M, Montaner J, Álvarez-Sabín J. Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event. Epilepsia. 2020 Aug 28. doi: 10.1111/epi.16648. Epub ahead of print. PMID: 32857458.

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

DOI: 10.1111/epi.16648

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Este trabajo analiza los factores clínicos y biomarcadores presentes durante la fase aguda del ictus y su asociación con la aparición de crisis sintomáticas agudas y el desarrollo de epilepsia a largo plazo. Se ha evaluado un panel de 14 biomarcadores (*SI00B*, *Hsc70*, *TNF-R1*, *FasL*, *IL-6*, *NT-proBNP*, *endostatina*, *IGFBP-3*, *GroA*, *D-dímero*, *vWF*, *VAP-1*, *Apo CIII* y *NCAM*) en una cohorte de 1115 pacientes con ictus agudo isquémico y hemorrágico previamente incluidos en el estudio Stroke-Chip [1], estudio que evaluaba la utilidad de estos biomarcadores durante la fase aguda del ictus con el objetivo de diferenciar entre ictus mimic, ictus isquémico e ictus hemorrágico.

Por una parte, se ha realizado un estudio retrospectivo para analizar la aparición de las crisis sintomáticas agudas y por otra, un estudio longitudinal prospectivo para evaluar el desarrollo de epilepsia.

De un total de 1115 pacientes se han incluido 964 pacientes en el estudio de las crisis sintomáticas agudas y 895 en la evaluación de epilepsia postictus. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de epilepsia (n=22), accidente isquémico transitorio (n=101), hemorragia subaracnoidea (n=11), hematoma subdural (n=4), malformación arteriovenosa (n=1) e historia clínica insuficiente (n=12). Para el estudio de epilepsia se excluyeron también los pacientes que perdieron el seguimiento (n=58) y aquellos con diagnóstico de epilepsia dudoso (n=11).

A continuación, se expone un resumen de los resultados sobre el análisis de las crisis sintomáticas agudas y sobre el desarrollo de epilepsia a largo plazo publicados en los respectivos artículos indicados.

Respecto a las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio que evalúa la aparición de crisis sintomáticas agudas y los factores clínicos y biomarcadores asociados observamos una media de edad de $72,3 \pm 13,2$ años y un 56,8% de pacientes hombres. La mediana de NIHSS fue de 9 (rango intercuartil [RIQ] 4-17) y el 84,2% (n=812) sufrieron un ictus isquémico. El 3,9% (n=38) presentaron crisis epilépticas sintomáticas agudas con una media de tiempo de aparición desde el inicio del ictus de 1 día (RIQ: 0-4). La aparición de crisis fue más frecuente en los pacientes con una puntuación más alta en la escala NIHSS (12,5 [RIQ:10-18] vs 8 [4-17], $p=0,006$), en los que presentaron un ictus hemorrágico (28,9% vs 15,2%; $p=0,023$) y en aquellos que recibieron tratamiento con estatinas (39,5% vs 55,4%; $p=0,05$). En los pacientes con ictus isquémico que requirieron tratamiento de reperfusión se observó una tendencia a presentar más crisis (4,3% vs 2,5%; $p=0,161$). Los únicos factores clínicos predictivos independientes para la aparición de crisis sintomáticas agudas fueron una mayor puntuación en la escala NIHSS (OR=1,046; 95% IC: 1,001 – 1,094; $p=0,044$) y el ictus hemorrágico (OR = 2,133; 95% IC: 1,010 – 4,504; $p=0,047$) (Tabla 2).

	n=964	Crisis sintomáticas		p	
		agudas			
		No (n=926)	Sí (n=38)		
Edad (años, media ± DS)	72,3±13,2	72,4±13,1	68,8±14,7	0,099	
Sexo (hombres, n, %)	548 (56,8)	528 (57)	20 (52,6)	0,592	
Tabaquismo (n, %)	157 (16,3)	152 (16,4)	5 (13,2)	0,594	
Alcoholismo (n, %)	59 (6,1)	56 (6)	3 (7,9)	0,501	
Hipertensión arterial (n, %)	720 (74,7)	691 (74,6)	29 (76,3)	0,814	
Diabetes mellitus (n, %)	245 (25,4)	235 (25,4)	10 (26,3)	0,896	
Dislipemia (n, %)	466 (48,3)	449 (48,5)	17 (44,7)	0,650	
Fibrilación auricular (n, %)	318 (33)	307 (33,2)	11 (28,9)	0,589	
Funcionalidad (mRs >2, n, %)	140 (14,9)	137 (15,2)	3 (8,3)	0,258	
Estatinas (n, %)	522 (54,8)	507 (55,4)	15 (39,5)	0,050	
NIHSS basal (mediana, [IQR])	9 (4-17)	8 (4-17)	12.5 (10-18)	0,006	
NIHSS basal ≥10	460 (47,8)	430 (46,5)	30 (78,9)	<0,001	
Tipo de ictus	Isquémico	812 (84,2)	785 (84,8)	27 (71,1)	0,023
(n, %)	Hemorrágico	152 (15,8)	141 (15,2)	11 (28,9)	
Terapia reperusión (n, %)	373 (46)	357 (45,6)	16 (59,3)	0,161	
Transformación hemorrágica sintomática (n, %)	17 (2,1)	15 (1,9)	2 (7,4)	0,108	

Tabla 2: Características clínicas y demográficas de los pacientes con ictus agudo y crisis sintomáticas agudas.

En relación con los biomarcadores sanguíneos, observamos valores elevados de dímero-D, Apo CIII, NCAM y FasL y valores disminuidos de Hsc70 y TNF-R1 en los pacientes que presentaron crisis sintomáticas agudas (Figura 5). Mediante el análisis de curvas ROC se obtuvieron los puntos de corte que indicaban una mayor sensibilidad y especificidad. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los marcadores TNF-R1 ($<0,013$) y NCAM ($>0,326$) (Figura 6). Los biomarcadores predictivos independientes observados tras realizar el análisis del modelo de regresión múltiple ajustado por las variables clínicas estadísticamente significativas fueron los niveles elevados de NCAM ($>0,326$) (OR= 2,625; 95% CI: 1,271 – 5,420; $p=0,009$) y los niveles disminuidos de TNF-R1 ($<0,013$) (OR= 3,334; 95% CI: 1,414 – 7,864).

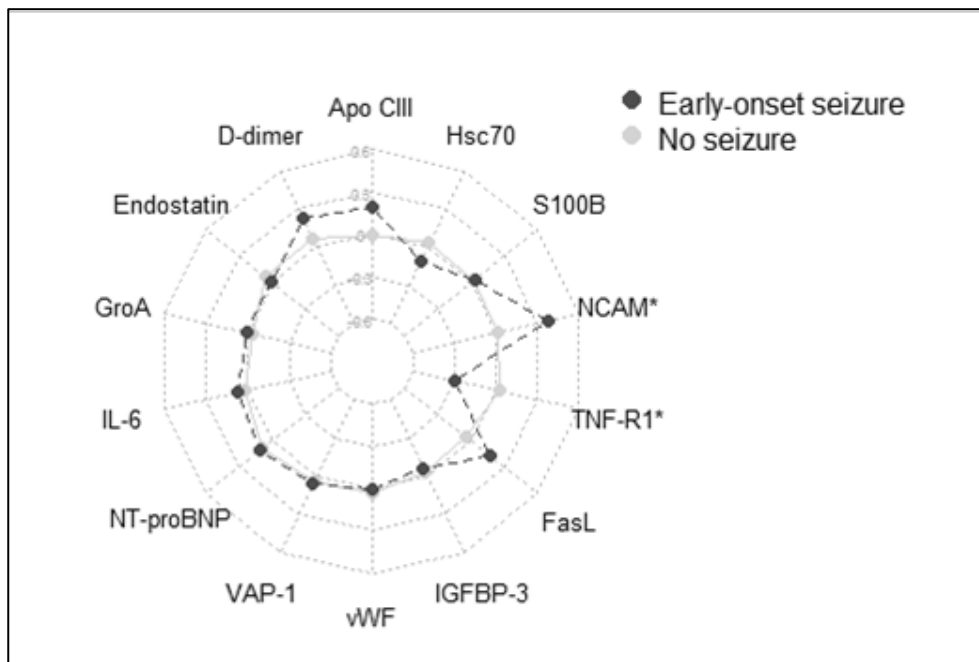


Figura 5: Radar chart que muestra la media de los valores Z-score de los biomarcadores analizados.

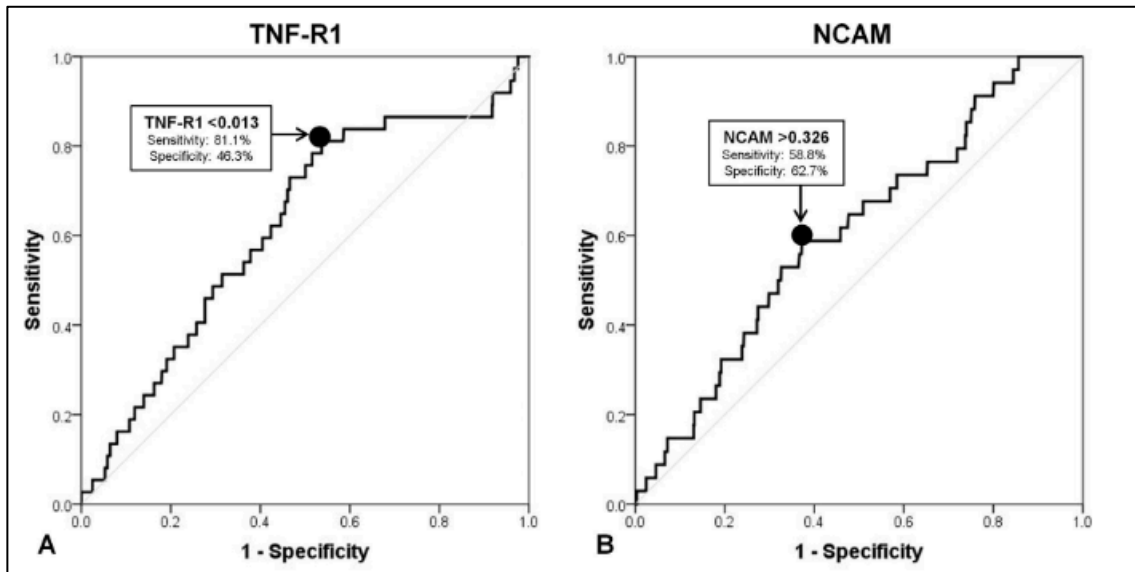


Figura 6: Curvas ROC que muestran los puntos de corte óptimos para los biomarcadores TNF-R1 y NCAM

El riesgo de presentar crisis sintomáticas agudas aumentó hasta el 9,2% al combinar ambos biomarcadores (Figura 7). El área bajo la curva ROC del modelo predictivo fue mayor al combinar las variables clínicas junto con los biomarcadores (73,5%; 95% CI: 65,1%–81,9%) frente al uso de aislado de las variables clínicas (64%; 95% CI: 55%–72,9%) (Figura 8).

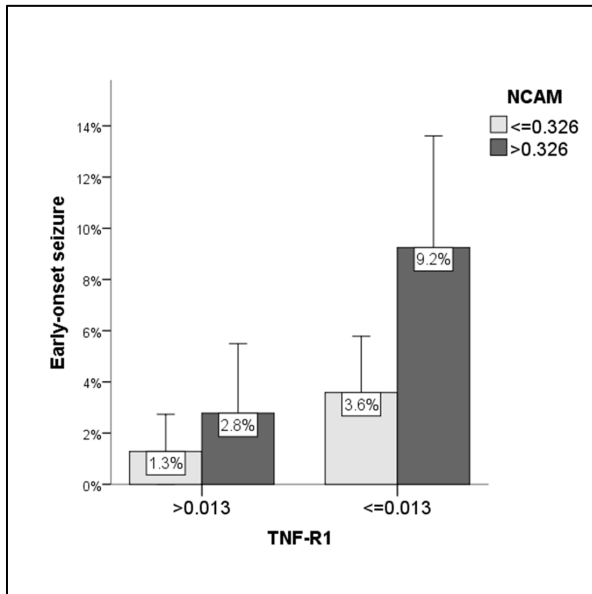


Figura 7:

Combinación de biomarcadores y riesgo de crisis sintomáticas agudas. El riesgo de presentar una crisis sintomática aguda aumentó a 9,2% al combinar ambos biomarcadores.

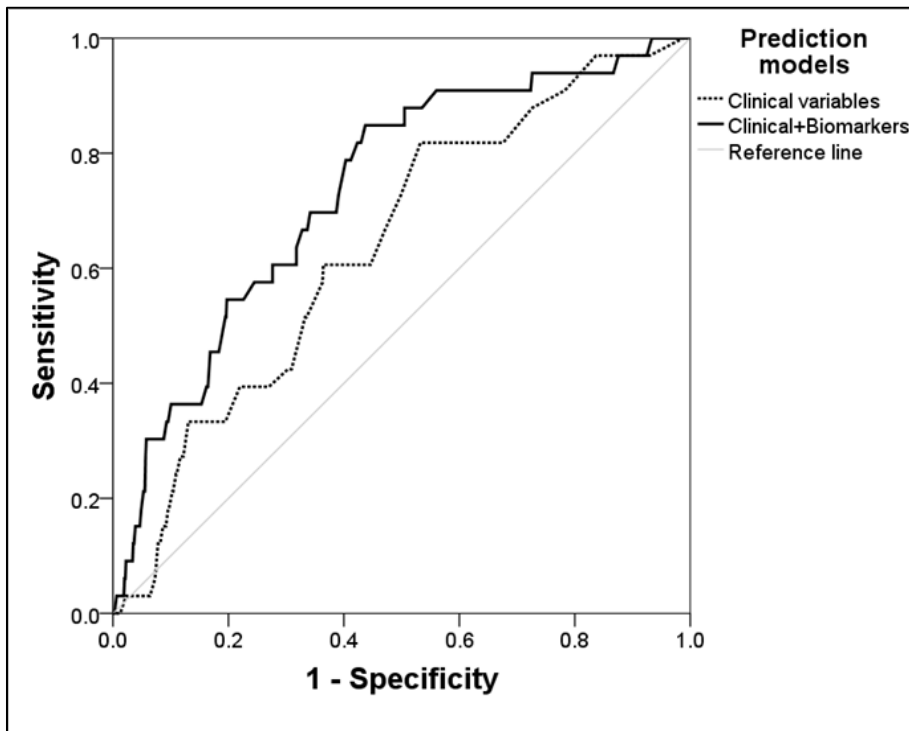


Figura 8: Curva ROC sobre el modelo predictivo para las crisis sintomáticas agudas. La capacidad predictiva del modelo de regresión fue superior para la combinación de las variables clínicas junto con los biomarcadores (73,5%; IC 95%: 65,1% - 81,9%) que para las variables clínicas de forma aislada (64%; IC 95%: 55%-72,9%)

Por otra parte, en relación con el análisis de la epilepsia a largo plazo observamos una media edad de $72,0 \pm 13,1$ años y el 57,8% fueron hombres. La media de seguimiento fue de 4.8 años (RIQ 1,6 – 5,2) y el 41% (n=367) fueron éxitos. La mediana de NIHSS basal fue de 8 (RIQ 4-17) y el 84% (n=752) sufrieron un ictus isquémico. El 5,7% (n=57) desarrolló epilepsia con una media de tiempo desde el inicio del ictus de 232 días (RIQ 86-491). Los pacientes que desarrollaron epilepsia presentaron con más frecuencia una mayor puntuación NIHSS ($p<0,001$), crisis sintomáticas agudas ($p<0,001$) e ictus con afectación cortical ($p=0,004$). En los pacientes con ictus isquémico que requirieron tratamiento de reperfusión se observó una tendencia a desarrollar epilepsia ($p=0,101$). Los únicos factores clínicos predictivos independientes fueron el NIHSS ≥ 8 (HR=4,013; 95% CI: 2,123-7,586; $p<0,001$) y la historia de crisis sintomáticas agudas (HR=4,038; 95% CI: 1,802-9,045; $p<0,001$) (Tabla 3).

Estudio de los mecanismos de la fase aguda del ictus que favorecen el desarrollo de epilepsia

	n=895	Epilepsia		P	
		No (n=844)	Si (n=51)		
Edad, años, media ± DS	72,1±13,1	72,3±12,9	68,4±15,5	0,265	
Sexo, hombre, n (%)	517 (57,8)	487 (57,7)	30 (58,8)	0,914	
Tabaquismo, n (%)	145 (16,2)	137 (16,2)	8 (15,7)	0,745	
Alcoholismo, n (%)	57 (6,4)	55(6,5)	2 (3,9)	0,412	
Hipertensión arterial, n (%)	668 (74,6)	632 (74,9)	36 (70,6)	0,793	
Diabetes mellitus, n (%)	230 (25,7)	217 (25,7)	13 (25,5)	0,869	
Dislipemia, n (%)	437 (48,8)	412 (48,8)	25 (49)	0,935	
Estatinas antes del ictus, n (%)	491 (55,4)	455 (54,5)	36 (70,6)	0,279	
Fibrilación auricular, n (%)	289 (32,3)	275 (32,6)	14 (27,5)	0,679	
Funcionalidad (mRS>2), n (%)	120 (13,8)	112 (13,6)	8 (16,3)	0,197	
NIHSS basal, mediana [RIQ]	8 [4-17]	8 [4-17]	13 [7-18]	<0,001	
NIHSS basal >8, n (%)	442 [49,5]	404 [48,0]	38 [74,5]	<0,001	
NIHSS al alta, mediana [RIQ]	3 [1-12]	3 [1-12]	4,5 [2 – 13]	<0,001	
Tipo de ictus	Isquémico	752 (84)	707 (83,8)	45 (88,2)	0,750
(n, %)	Hemorrágico	143 (16)	137 (16,2)	6 (11,8)	
Crisis sintomáticas agudas, n (%)	33 (3,7)	26 (3,1)	7 (13,7)	<0,001	
Terapia reperusión, n (%)	344 (45,9)	319 (45,2)	25 (55,6)	0,101	
	Fibrinólisis	319 (42,5)	298 (42,3)	21 (46,7)	0,362
	Trombectomía	65 (8,6)	60 (8,5)	5 (11,1)	0,486
Localización cortical, n (%)	270 (38,8)	245 (37,7)	25 (55,6)	0,004	
Transformación hemorrágica sintomática, n (%)	17 (2,3)	16 (2,3)	1 (2,2)	0,069	

Tabla 3: Características clínica y demográficas de los pacientes con ictus agudo y epilepsia a largo plazo.

Los pacientes con epilepsia postictus presentaron niveles más elevados de dímero-D, endostatina y FasL y niveles más bajos de Hsc70 y S100B (Figura 9). Los únicos biomarcadores sanguíneos predictores independientes para el desarrollo de epilepsia tras realizar el modelo de regresión múltiple ajustado por las variables clínicas estadísticamente significativas fueron los niveles de S100B $<1,234$ (HR 2,955; 95% IC: 1,534-5,491; $p=0,001$), los niveles de Hsc70 $<2,596$ (HR=3,795; 95 IC: 1,476-9,760, $p=0,006$) y los niveles de endostatina >1.203 (HR= 4,300; 95% IC: 1,028-17,996; $p=0,046$).

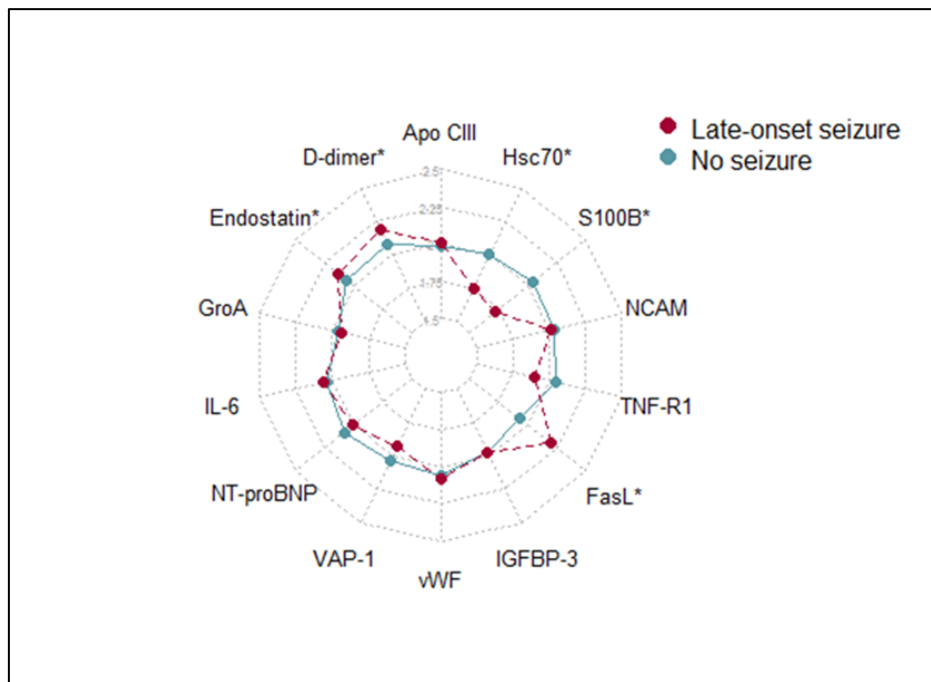


Figura 9: Radar chart que muestra la media de los valores Z-score de los biomarcadores analizados.

El riesgo de epilepsia aumentó hasta el 17% al combinar los diferentes biomarcadores (Figura 10). El área bajo la curva ROC del modelo predictivo fue mayor combinando las variables clínicas junto con los biomarcadores (74,3%; 95% CI: 65,2%-83,3%) frente al uso aislado de las variables clínicas (68,9%; 95% CI: 60,3%-77,6%) (Figura 11).

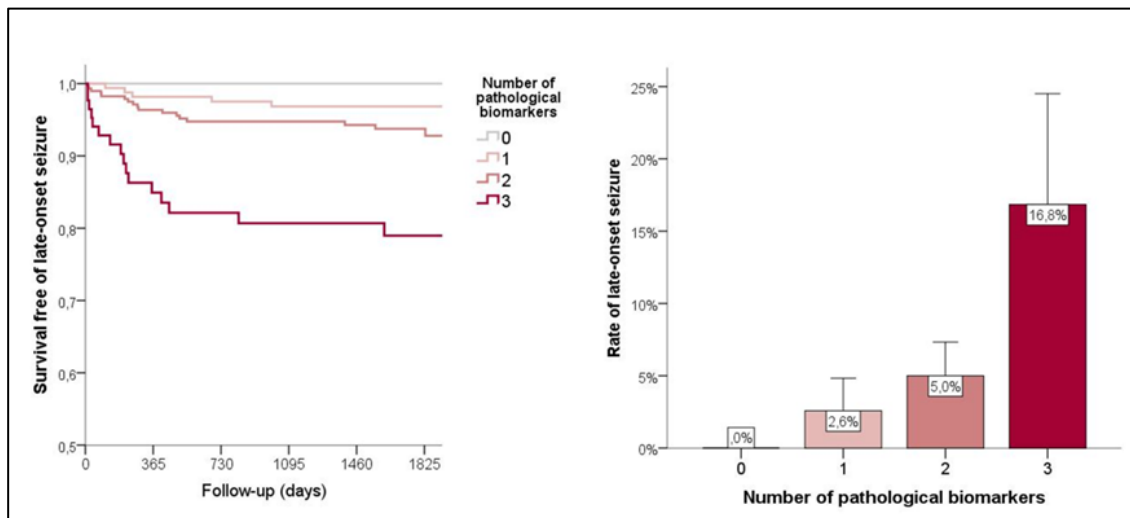


Figura 10: Combinación de los biomarcadores predictivos (Endostatina $>1,203$; S100B $<1,364$; Hsc70 $<2,496$). El riesgo de epilepsia se incrementa un 2,6% al añadir cualquiera de los biomarcadores, un 5,0% después de añadir dos de los tres biomarcadores de manera aleatoria y hasta un 16,8% combinando los tres.

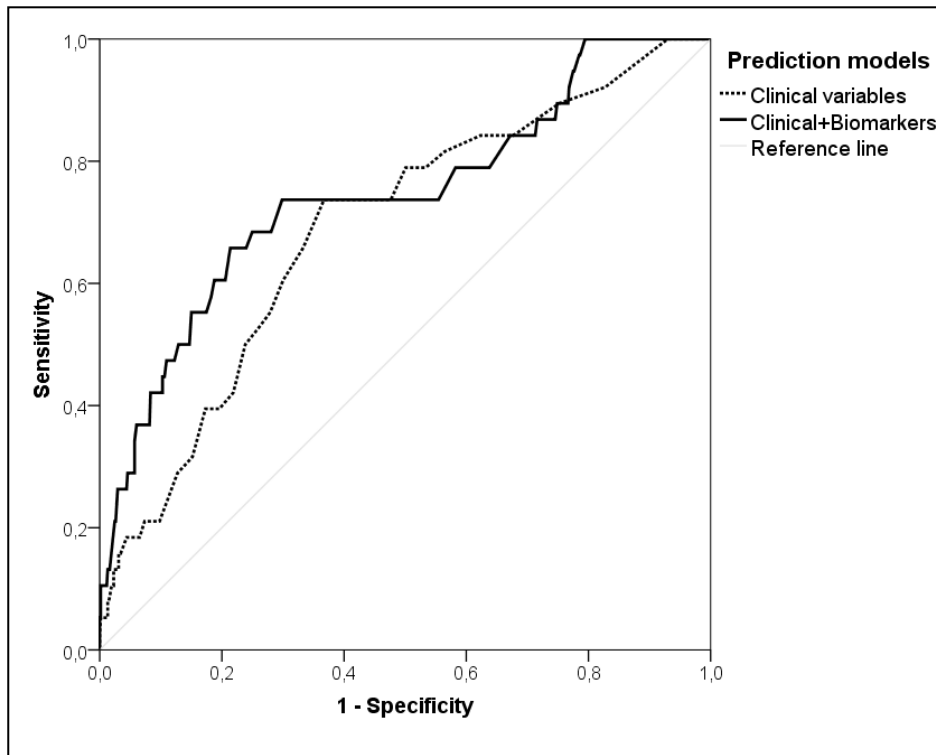


Figura 11: Curva ROC sobre el modelo predictivo de epilepsia. La capacidad predictiva del modelo de regresión fue mayor al combinar las diferentes variables clínicas con los biomarcadores sanguíneos (Endostatina, S100B y HsC70) respecto al uso aislado de las variables clínicas.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Este estudio describe los factores clínicos y biomarcadores presentes durante la fase aguda del ictus y evalúa, por una parte, su asociación con la aparición de crisis sintomáticas agudas y por otra, el desarrollo de epilepsia postictus a largo plazo.

En línea con la literatura previa, el 3,9% de nuestra cohorte de pacientes presentó crisis sintomáticas agudas y el 5,7% desarrolló crisis epilépticas tardías o epilepsia [13,22,53,54]. Si bien es cierto que algunos autores reportan cifras de hasta el 10% de incidencia de epilepsia postictus, la heterogeneidad de los métodos empleados, debido principalmente a los diferentes criterios utilizados para definir las crisis sintomáticas agudas o tardías, dificulta la interpretación de los resultados [23,33]. Es posible que en nuestro estudio el número de crisis epilépticas esté infraestimado al no haberse podido realizar EEG para el diagnóstico de las crisis en todos los pacientes.

Respecto al análisis de las características clínicas, los resultados hallados fueron congruentes con estudios previos [22]. La gravedad clínica del ictus, definida como una mayor puntuación en la escala de NIHSS, y el ictus hemorrágico fueron los factores clínicos predictivos independientes para la aparición de crisis sintomáticas agudas. La gravedad clínica del ictus y la historia de crisis sintomáticas agudas lo fueron para el desarrollo de epilepsia postictus. A pesar de que la localización cortical es un factor de riesgo ampliamente descrito, en nuestro estudio no resultó ser predictor independiente para el desarrollo de epilepsia al asociarse de forma importante con la gravedad del ictus (NIHSS) [44].

Uno de los aspectos clínicos más controvertidos en la literatura es la asociación del tratamiento de reperusión del ictus agudo (fibrinólisis y/o trombectomía) y la aparición de crisis. En nuestro estudio el 4,2% de los pacientes presentaron crisis sintomáticas

agudas y el 7% desarrolló epilepsia, acorde con estudios previos que reportan incidencias entre el 4% y el 16,7%) [30–32].

En los pacientes que requirieron tratamiento de reperfusión durante la fase aguda del ictus observamos una tendencia para presentar tanto crisis sintomáticas agudas como epilepsia a largo plazo. Naylor et al reportan una mayor incidencia de crisis durante todo el seguimiento en los pacientes que han recibido tratamiento de reperfusión aguda sin encontrar diferencias entre los tratamientos realizados [31]. Sin embargo, el grupo de Belcastro no observó diferencias entre los pacientes que recibieron tratamiento y los que no [36].

En relación con el análisis de los biomarcadores, en nuestro estudio los niveles elevados de NCAM y niveles bajos de TNF-R1 se asociaron a un mayor riesgo de crisis sintomáticas agudas. Sin embargo, encontramos marcadores diferentes en el análisis del desarrollo de epilepsia, en el que los niveles bajos de S100B y Hsc70 junto con niveles elevados de endostatina se correlacionaron con una mayor predisposición para presentar crisis a largo plazo.

El papel de los biomarcadores en el desarrollo de crisis y epilepsia postictus es desconocido. No obstante, estudios previos analizan la función de estos biomarcadores en otros procesos biológicos y nos permite argumentar nuestros resultados y generar posibles hipótesis acerca del rol de estas moléculas en la epileptogénesis postictus.

NCAM es una molécula de adhesión neuronal que desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica. El aumento de estos niveles durante la respuesta neuroinflamatoria en el ictus agudo modularía la sinapsis para reparar el daño cerebral; este aumento de actividad y por tanto, probable incremento de las sinapsis podría disminuir el umbral epileptógeno [55].

La disminución TNF-R1 podría ejercer un papel similar. Durante la neuroinflamación aguda los valores de TNF-alfa aumentan, actuando como mediador proinflamatorio. Este mediador puede unirse a dos receptores diferentes desencadenando respuestas opuestas. Por una parte, se ha descrito que ejerce una función pro-convulsiva cuando se une al receptor TNF-R1, y por otra, genera una actividad anticonvulsiva si la unión se produce con el receptor TNF-R2. Los niveles disminuidos del receptor TNF-R1 reflejarían la concentración libre de este receptor en plasma. En los pacientes con una mayor predisposición a presentar crisis sintomáticas agudas, se produciría una unión masiva de TNF-alfa al receptor TNF-R1, receptor con actividad pro-convulsiva, disminuyendo la concentración libre del mismo [56].

En relación con los biomarcadores en el desarrollo de epilepsia postictus, encontramos niveles disminuidos de los marcadores S100B y Hsc70, junto con niveles elevados de endostatina. Las moléculas S100B y Hsc70 pertenecen a un grupo de sustancias llamadas DAMPS (Damage Associated Molecular Patterns) que se liberan en el momento agudo del ictus y estimulan la cascada neuroinflamatoria [5].

Los astrocitos activados durante la cascada neuroinflamatoria liberan la proteína S100B y esta contribuye a la activación glial, y consecuentemente, a la epileptogénesis [57]. No obstante, según estudios previos, la liberación de esta molécula se inicia al cabo de 8 horas tras el daño cerebral agudo, llegando al pico máximo a las 72 horas, por lo que la determinación analizada en nuestro estudio podría ser demasiado precoz [58]. Por otra parte, en línea con nuestros resultados, la proteína S100B es esencial para el mantenimiento de la integridad de la BHE, por lo que los niveles disminuidos podrían

sugerir una disfunción de la BHE y, por lo tanto, un déficit en la capacidad de respuesta neuroinflamatoria. También se han descrito niveles bajos de S100B una vez ya se ha producido la disfunción de la BHE. Esto podría ser debido a que la disfunción de la BHE implica la exposición del tejido cerebral a la albúmina que estimularía la secreción de IL-1B; citoquina que inhibe la producción de S100B [59,60].

La proteína Hsc70 [constitutive] junto con Hsp70 [inducible] pertenece a la familia de las *heat shock proteins*. La proteína Hsc70 es necesaria para mantener la homeostasis en condiciones basales, participa en la síntesis de proteínas y es mínimamente inducible en condiciones de estrés [61]. En cambio, la proteína Hsp70 es altamente inducible en condiciones de estrés, se encarga de la reparación celular y su sobreexpresión puede reducir a su vez la expresión de Hsc70 [62]. Según esta teoría, los niveles de Hsc70 podrían estar disminuidos basalmente e interferir en la síntesis de estructura de la BHE y, por consiguiente, alterar su función. Además, los niveles de Hsc70 podrían estar disminuidos como consecuencia de una sobreexpresión de Hsp70.

Por último, la endostatina tiene como función inhibir la angiogénesis, por lo tanto, los niveles elevados podrían comprometer la reparación celular [63]. Se han descrito niveles elevados en el líquido cefalorraquídeo en pacientes después de haber sufrido traumatismos craneoencefálicos graves, no obstante, no se han llevado a cabo estudios en pacientes con ictus [64].

A pesar de la falta de evidencia científica sobre la función de los biomarcadores en la epileptogénesis postictus, observamos que los marcadores asociados a las crisis sintomáticas agudas son diferentes a los relacionados con el desarrollo de epilepsia. Estos resultados van en línea con las diferencias ya descritas en relación con los diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes de ambos tipos de crisis [20]. Por este motivo,

los biomarcadores asociados a la aparición de crisis sintomáticas agudas estarían más relacionados con la gravedad de la inflamación durante la etapa más inicial de la fase aguda del ictus. Estos marcadores reflejan los cambios metabólicos transitorios que actúan como desencadenantes de las crisis sintomáticas agudas. En cambio, los valores de los biomarcadores observados en el análisis del desarrollo de epilepsia podrían seguir una línea distinta. Los niveles disminuidos de S100B y Hsc70 sugieren un déficit basal de estas proteínas que interferiría en los mecanismos implicados en la reparación del daño cerebral. En estos pacientes no se produciría la respuesta neuroinflamatoria necesaria para reparar el daño cerebral producido por el ictus. Por lo tanto, es posible que esta alteración contribuya a una mayor gliosis, una plasticidad sináptica aberrante o al desarrollo de canalopatías adquiridas [5].

Una vez obtenidos los biomarcadores estadísticamente significativos para la aparición de crisis sintomáticas agudas y epilepsia a largo plazo, analizamos la capacidad predictiva de la suma de estos biomarcadores junto con las variables clínicas con el objetivo de diseñar un modelo predictivo para detectar a los pacientes con más riesgo de presentar crisis. En nuestro estudio, la capacidad predictiva del modelo de regresión fue superior al combinar las variables clínicas junto con los biomarcadores respecto al uso aislado de las variables clínicas tanto para las crisis sintomáticas agudas como para la epilepsia a largo plazo.

Es decir, los biomarcadores aportan información a la que ya conocemos sobre los factores de riesgo clínicos. No obstante, en este estudio se ha analizado una única determinación basal. Se necesitaría disponer de determinaciones periódicas durante las primeras horas y días después del inicio del ictus para poder analizar el comportamiento dinámico de los diferentes biomarcadores.

7. CONCLUSIONES

1. En nuestra serie el 3,9% de los pacientes presentaron crisis sintomáticas agudas y los factores clínicos independientes asociados fueron la gravedad clínica del ictus con una mayor puntuación en la escala de NIHSS y el ictus hemorrágico.
2. Los niveles elevados de NCAM y los niveles bajos de TNF-R1 se asociaron de forma independiente a un mayor número de crisis sintomáticas agudas.
3. En nuestra serie el 5,7% de los pacientes desarrollaron epilepsia y los factores clínicos asociados fueron la gravedad clínica del ictus con una puntuación en la escala NIHSS \geq 8 y la historia de crisis sintomáticas agudas.
4. Los niveles bajos de los biomarcadores S100B y Hsc70 y los niveles altos de endostatina son predictores independientes de epilepsia postictus.
5. La combinación de las variables clínicas y los biomarcadores tiene una mayor capacidad predictiva frente al uso aislado de las variables clínicas tanto para las crisis sintomáticas agudas como para la epilepsia postictus.

8. LÍNEAS DE FUTURO

La epilepsia postictus es cada vez más frecuente debido al aumento de la supervivencia del ictus junto con los avances en el tratamiento del ictus agudo y tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Actualmente no es posible identificar que pacientes tendrán crisis y desconocemos si iniciar algún tratamiento antiepiléptico con carácter preventivo podría beneficiar al paciente.

Definir un biomarcador pronóstico de epilepsia postictus que tenga traducibilidad clínica es una necesidad para avanzar en el desarrollo de tratamientos antiepileptogénicos. Además, facilitaría llegar a un consenso de cara a optimizar el manejo clínico de los pacientes tras un ictus tanto desde el punto de vista preventivo como de tratamiento para las crisis epilépticas postictus.

Actualmente, el descubrimiento de nuevos biomarcadores en epilepsia se encuentra aún en fases muy precoces respecto a otras enfermedades como el cáncer o la enfermedad de Alzheimer. Los resultados de este estudio contribuyen a los factores de riesgo clínicos ya conocidos sobre la epilepsia postictus y nos aportan información sobre los procesos moleculares que ocurren durante la epileptogénesis después del ictus agudo.

Son necesarios futuros estudios para validar estos biomarcadores con la suficiente sensibilidad y especificidad para poder diseñar una escala pronóstica para su uso en la práctica clínica habitual.

Además, con una escala pronóstica podríamos seleccionar de forma más homogénea los pacientes tributarios para futuros ensayos clínicos con el objetivo de evaluar no sólo la eficacia de fármacos antiepileptogénicos sino también generar nuevas hipótesis de epileptogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, Penalba A, Giralt D, García-Berrocso T, et al. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study. *Stroke* 2017;48:2419–25. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017076.
- [2] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82. doi:10.1111/epi.12550.
- [3] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology* 2017;88:296–303. doi:10.1212/WNL.0000000000003509.
- [4] Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity - The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:958–62. doi:10.1111/epi.12605.
- [5] Klein P, Dingledine R, Aronica E, Bernard C, Blümcke I, Boison D, et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia* 2018;59:37–66. doi:10.1111/epi.13965.
- [6] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;393:689–701. doi:10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
- [7] Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol* 2007;6:1106–14. doi:10.1016/S1474-4422(07)70291-0.
- [8] Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019;26:18. doi:10.1111/ene.13813.

- [9] Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:424–35. doi:10.1177/1756285616654423.
- [10] Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017;107:219–28. doi:10.1016/j.neuint.2017.02.002.
- [11] Zou S, Wu X, Zhu B, Yu J, Yang B, Shi J. The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Top Stroke Rehabil* 2015;22:460–7. doi:10.1179/1074935715Z.000000000062.
- [12] Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, et al. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:444–50. doi:10.1159/000348704.
- [13] Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J, Kaste M, Tatlisumak T. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: Risk factors. *Eur J Neurol* 2013;20:1247–55. doi:10.1111/ene.12157.
- [14] Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2016;15:185–97. doi:10.1016/S1474-4422(15)00248-3.
- [15] Kim JS, Choi-Kwon S, Kwon SU, Lee HJ, Park K-A, Seo YS. Factors Affecting the Quality of Life After Ischemic Stroke: Young Versus Old Patients. *J Clin Neurol* 2005;1:59. doi:10.3988/jcn.2005.1.1.59.
- [16] Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671–5. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
- [17] Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769–75. doi:10.1161/01.STR.0000130989.17100.96.
- [18] Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang J guo, Hu W, Ge M, et al. Risk factors for post-stroke seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*

- 2014;108:1806–16. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.09.030.
- [19] Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: Effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 1998;44:908–12. doi:10.1002/ana.410440609.
- [20] Gasparini S, Leo A, Beghi E, Ferlazzo E, Gambardella A, Sueri C, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 2016;57:1205–14. doi:10.1111/epi.13448.
- [21] Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R, Park MJ, Sohrabji F. Prospects of modeling poststroke epileptogenesis. *J Neurosci Res* 2017;95:1000–16. doi:10.1002/jnr.23836.
- [22] Graham NSN, Crichton S, Koutroumanidis M, Wolfe CDA, Rudd AG. Incidence and associations of poststroke epilepsy the prospective South London stroke register. *Stroke* 2013;44:605–11. doi:10.1161/STROKEAHA.111.000220.
- [23] Christopher F. Bladin, Andrei V. Alexandrov, André Bellavance, Natan Bornstein, Brian Chambers, Robert Coté, Louise Lebrun, Angelo Pirisi J. Seizures After Stroke 2000;57:1617–22. doi:10.1001/archneur.57.11.1617.
- [24] Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, Kovac S, Ritter MA, Evers S. Seizures after cerebrovascular events: Risk factors and clinical features. *Seizure* 2013;22:275–82. doi:10.1016/j.seizure.2013.01.014.
- [25] Lahti AM, Saloheimo P, Huhtakangas J, Salminen H, Juvela S, Bode MK, et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017;88:2169–75. doi:10.1212/WNL.0000000000004009.
- [26] Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014;45:1971–6. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004686.

- [27] Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N, Schoonderwaldt H, Dorresteijn L, van Dijk E, et al. Post-Stroke Epilepsy in Young Adults: A Long-Term Follow-Up Study. *PLoS One* 2013;8. doi:10.1371/journal.pone.0055498.
- [28] Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: Frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:715–20.
- [29] So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350–5. doi:10.1212/WNL.46.2.350.
- [30] Eriksson H, Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Pujol-Calderón F, Karlsson J-E, Höglund K, et al. Acute symptomatic seizures and epilepsy after mechanical thrombectomy. *Epilepsy Behav* 2020;104:106520. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106520.
- [31] Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, Guo R, Xiong Y, Koome M, et al. Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. *BMC Neurol* 2018;18:61. doi:10.1186/s12883-018-1064-x.
- [32] Bentes C, Martins H, Peralta AR, Morgado C, Casimiro C, Franco AC, et al. Epileptic manifestations in stroke patients treated with intravenous alteplase. *Eur J Neurol* 2017;24:755–61. doi:10.1111/ene.13292.
- [33] Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke Seizures. *Arch Neurol* 2002;59:195. doi:10.1001/archneur.59.2.195.
- [34] De Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:328–31. doi:10.1016/j.clineuro.2010.01.004.
- [35] Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, Michel P. Acute seizures in acute

- ischemic stroke: Does thrombolysis have a role to play? *J Neurol* 2013;260:55–61. doi:10.1007/s00415-012-6583-6.
- [36] Belcastro V, Brigo F, Ferlazzo E, Gasparini S, Mastroianni G, Cianci V, et al. Incidence of early poststroke seizures during reperfusion therapies in patients with acute ischemic stroke: An observational prospective study: (TESI study: “Trombolisi/Trombectomia e crisi Epiletiche precoci nello Stroke Ischemico”). *Epilepsy Behav* 2020;104. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106476.
- [37] Guo J, Guo J, Li J, Zhou M, Qin F, Zhang S, et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology* 2015;85:701–7. doi:10.1212/wnl.0000000000001814.
- [38] Eriksson H, Wirdefeldt K, Åsberg S, Zelano J. Family history increases the risk of late seizures after stroke. *Neurology* 2019. doi:10.1212/WNL.00000000000008522.
- [39] Er B, Dt L. Chapter 9 Genetic Influences in Traumatic Brain Injury CYTOKINE POLYMORPHISMS AND TRAUMATIC BRAIN INJURY (TBI) OUTCOME. 2020.
- [40] Yang H, Song Z, Yang GP, Zhang BK, Chen M, Wu T, et al. The ALDH2 rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels. *PLoS One* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0109634.
- [41] Antoniadis C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 Ligand System. Linking Inflammation With Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:669–77. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.076.
- [42] Fu CY, Chen SJ, Cai NH, Liu ZH, Zhang M, Wang PC, et al. Increased risk of post-stroke epilepsy in Chinese patients with a TRPM6 polymorphism. *Neurol Res* 2019;41:378–83. doi:10.1080/01616412.2019.1568755.
- [43] Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, Herrendorf G, Hamer HM, Rosenow F.

- Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol* 2010;257:1322–6. doi:10.1007/s00415-010-5520-9.
- [44] Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018;17:117. doi:10.1016/S1474-4422(17)30404-0.
- [45] Lukasiuk K. Epileptogenesis. *Encycl Neurol Sci* 2014:196–9. doi:10.1016/B978-0-12-385157-4.00297-9.
- [46] Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2019;15:459–72. doi:10.1038/s41582-019-0217-x.
- [47] Friedman A, Heinemann U. Role of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Epileptogenesis. *Jasper’s Basic Mech Epilepsies* 2013:353–61. doi:10.1093/med/9780199746545.003.0027.
- [48] Pitkänen A, Ekolle Nnode-Ekane X, Lapinlampi N, Puhakka N. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis* 2019;123:42–58. doi:10.1016/j.nbd.2018.05.007.
- [49] Shi K, Tian DC, Li ZG, Ducruet AF, Lawton MT, Shi FD. Global brain inflammation in stroke. *Lancet Neurol* 2019;18:1058–66. doi:10.1016/S1474-4422(19)30078-X.
- [50] Bustamante A, Simats A, Vilar-Bergua A, García-Berrocoso T, Montaner J. Blood/Brain Biomarkers of Inflammation After Stroke and Their Association With Outcome: From C-Reactive Protein to Damage-Associated Molecular Patterns. *Neurotherapeutics* 2016;13:671–84. doi:10.1007/s13311-016-0470-2.
- [51] Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic

- stroke: Therapeutic approaches. *J Transl Med* 2009;7:1–11. doi:10.1186/1479-5876-7-97.
- [52] Engel J, Pitkanen A, Loeb JA, Dudek FE, Bertram EH, Cole AJ, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia* 2013;54:61–9. doi:10.1111/epi.12299.
- [53] Procaccianti G, Zaniboni A, Rondelli F, Crisci M, Sacquegna T. Seizures in acute stroke: Incidence, risk factors and prognosis. *Neuroepidemiology* 2012;39:45–50. doi:10.1159/000338374.
- [54] Labovitz DL, Allen Hauser W, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57:200–6. doi:10.1212/WNL.57.2.200.
- [55] Rønn LCB, Hartz BP, Bock E. The neural cell adhesion molecule (NCAM) in development and plasticity of the nervous system. *Exp Gerontol* 1998;33:853–64. doi:10.1016/S0531-5565(98)00040-0.
- [56] Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience* 2015;302:2–22. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.06.038.
- [57] Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: Beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor. Neurol. Neurosci.*, vol. 21, 2003, p. 97–108.
- [58] Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: Temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997;148:101–5. doi:10.1016/S0022-510X(96)05351-8.
- [59] Bérangère Ré D, Przedborski S. Fractalkine: Moving from chemotaxis to neuroprotection. *Nat Neurosci* 2006;9:859–61. doi:10.1038/nn0706-859.

- [60] Wu H, Brown E V., Acharya NK, Appelt DM, Marks A, Nagele RG, et al. Age-dependent increase of blood-brain barrier permeability and neuron-binding autoantibodies in S100B knockout mice. *Brain Res* 2016;1637:154–67.
doi:10.1016/j.brainres.2016.02.026.
- [61] Yang T, Hsu C, Liao W, Chuang JS. Heat shock protein 70 expression in epilepsy suggests stress rather than protection. *Acta Neuropathol* 2008;115:219–30.
doi:10.1007/s00401-007-0297-3.
- [62] Liu T, Daniels CK, Cao S. Comprehensive review on the HSC70 functions, interactions with related molecules and involvement in clinical diseases and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2012;136:354–74.
doi:10.1016/j.pharmthera.2012.08.014.
- [63] Al Ahmad A, Lee B, Stack J, Parham C, Campbell J, Clarke D, et al. Endostatin binds nerve growth factor and thereby inhibits neurite outgrowth and neuronal migration in-vitro. *Brain Res* 2010;1360:28–39.
doi:10.1016/j.brainres.2010.09.023.
- [64] Chen H, Xue LX, Cao HL, Chen SW, Guo Y, Gao WW, et al. Endostatin/Collagen XVIII is increased in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *Biomed Res Int* 2013;2013. doi:10.1155/2013/402375.
- [65] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [66] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association.

Stroke 2013;44:2064–89. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca.

- [67] Montaner J, Álvarez-Sabín J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al Español. Neurología 2006;21:192–202.

GLOSARIO

- **Crisis epiléptica:** presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro [65].
- **Epilepsia:** enfermedad neurológica crónica caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales. La definición de epilepsia requiere la aparición de, al menos, una crisis epiléptica [65].
- **Ictus isquémico:** episodio de alteración neurológica causado por un infarto focal cerebral, médula espinal o retiniano [66].
- **Ictus hemorrágico:** colección de sangre focal en el parénquima cerebral o sistema ventricular no causado por un traumatismo [66].
- **Accidente Isquémico Transitorio:** episodio de alteración neurológica transitorio de menos de 24 horas de evolución causado por una isquemia focal arterial sin evidencia de infarto por imagen o anatomía patológica [66].
- **Epileptogénesis:** se entiende como el proceso mediante el cual un determinado grupo o circuito neuronal se convierte en hiperexcitable, pudiendo generar crisis epilépticas de forma espontánea [14].
- **Biomarcador:** característica que puede ser medida y evaluada de forma objetiva como un indicador tanto de procesos biológicos fisiológicos o patológicos como de la respuesta farmacológica secundaria a intervenciones terapéuticas [5].

ANEXOS

**Anexo 1: Tabla: Lista de inmunoensayos utilizados para el análisis de
biomarcadores**

Molecule	Maker	Reference	Dilution	Quantificati on threshold	Units
NT-proBNP	Roche	4,842,464	1/1	5	pg/mL
IGFBP-3, TNF-R1	Aushon 2-plex	85,214	1/25	48.4, 2.34	pg/mL
GroA, FasL, IL-6	Aushon 3-plex	85,723	1/2	0.39, 1.56, 0.20	pg/mL
D-dimer	Stago	947	1/42	10	ng/mL
vWF	Stago	942	1/102	1	%
VAP-1	eBioscience	BMS259TEN	1/1000	0.019	ng/mL
Endostatin	R&D	RYD-DNST0	1/50	0.023	ng/mL
Hsc70	USCNK/Cloud -Clone Corp	E93063Hu/ SED063Hu	1/1	0.134	ng/mL
S100B	Cusabio	CSB-E08065h	1/1	1.17	pg/mL
NCAM	Abnova	KA2003	1/150	10	pg/mL
Apo-CIII	Abnova	KA0465	1/2500	0.002	µg/mL

Anexo 2: Cuestionario utilizado en la entrevista telefónica

VISITA PRESENCIAL

Paciente nº _____
 Nombre: _____
 NHC: _____
 Sexo: _____
 Fecha nacimiento: _____
 Edad actual: _____

Parte 1. EPILEPSIA
 Fecha primera crisis: _____
 Antecedentes familiares de epilepsia: si/no _____
 Antecedente factor predisponente para el desarrollo de crisis
 Convulsiones febriles / TCE / infecciones SNC / Alteración del desarrollo psicomotor /
 Diestro/Zurdo _____
 Tipo crisis: _____

<input type="checkbox"/> Inicio focal	<input type="checkbox"/> Automatismos
<input type="checkbox"/> Nivel de consciencia preservado	<input type="checkbox"/> Alteración del nivel de consciencia
<input type="checkbox"/> Inicio motor	<input type="checkbox"/> Atónica
	<input type="checkbox"/> Clónica
	<input type="checkbox"/> Espasmos epilépticos
	<input type="checkbox"/> Hipercríptica
	<input type="checkbox"/> Mioclónica
	<input type="checkbox"/> Tónica
<input type="checkbox"/> Inicio no motor	<input type="checkbox"/> Autonómica
	<input type="checkbox"/> Interrupción de la actividad
	<input type="checkbox"/> Cognitiva
	<input type="checkbox"/> Emocional
	<input type="checkbox"/> Sensitiva
<input type="checkbox"/> Focal con evolución a bilateral tónico-clónica	

<input type="checkbox"/> Inicio generalizado	<input type="checkbox"/> Tónico-clónica
<input type="checkbox"/> Motor	<input type="checkbox"/> Clónica
	<input type="checkbox"/> Tónica
	<input type="checkbox"/> Mioclónica
	<input type="checkbox"/> Mioclónica-tónico-clónica
	<input type="checkbox"/> Mioclónica-atónica
	<input type="checkbox"/> Atónica
	<input type="checkbox"/> Espasmos epilépticos
<input type="checkbox"/> No motor (ausencia)	<input type="checkbox"/> Típica
	<input type="checkbox"/> Atípica
	<input type="checkbox"/> Mioclónica
	<input type="checkbox"/> Mioclonia palpebral

<input type="checkbox"/> Inicio indeterminado	<input type="checkbox"/> Tónico-clónica
<input type="checkbox"/> Motor	<input type="checkbox"/> Espasmos epilépticos
<input type="checkbox"/> No motor	<input type="checkbox"/> Interrupción de la actividad
<input type="checkbox"/> Inclasificable	

Frecuencia crisis
 1) Al mes:
 Antecedente status epiléptico: si/no

Tratamiento

Tratamientos previos:

LEV	CBZ	OXC	ESL	LCM	LTG	PER	TPM	ZNS	CLB	GBP	VPA	PGB	Otros
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-------

Tratamiento actual:

LEV	CBZ	OXC	ESL	LCM	LTG	PER	TPM	ZNS	CLB	GBP	VPA	PGB	Otros
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-------

Dosis diaria (mg):

Efectos adversos: Si/no

¿Cual?

Quejas subjetivas de memoria Si/no

Fármacos concomitantes:

Antidepresivos:

Antiepilépticos uso como analgésico:

Control factores riesgo vascular:

Parte 2. SOCIOFUNCIONALIDAD

Vivienda habitual: Domicilio / Institucionalizado

Con quien vive:

Situación laboral:

mRS:

Parte 3. ICTUS

Recurrencia ictus: Si/No

Tipo ictus:

- 1) AIT
- 2) ictus isquémico TACI PACI POCI LACI
- 3) Hemorragia intraparenquimatosa

Fecha:

Localización	Etiología
Lobar	Angiopatia amiloide Otros:
Ganglios basales	Hipertensión arterial Otros:

¿Etiología ictus isquémico? Clasificación TOAST

- 1) Aterotrombótico
- 2) Cardioembólico
- 3) Enfermedad pequeño vaso (lacunar)
- 4) Otras causas menos frecuentes
- 5) Indeterminada (Doble causa/ estudio incompleto)

Parte 4. ESCALAS

Escala mRS -9Q

1. ¿Tiene algún síntoma que le moleste? (ej. Problemas para leer o escribir, para hablar, problemas visuales, adormecimiento, debilidad, inestabilidad o problemas para tragar)?	SI	No
2. ¿Tiene la misma capacidad para realizar las mismas actividades que hacía antes?	SI	No
3. ¿Mantiene la misma relación con amigos y familiares?	SI	No
4. ¿Mantiene la misma capacidad para participar en las mismas actividades sociales o de ocio?	SI	No
5. ¿Precisa de ayuda para preparar la comida, cuidado del hogar o manejo del dinero?	SI	No
6. ¿Precisa ayuda para realizar compras o uso de transporte público?	SI	No
7. ¿Necesita ayuda de otra persona para caminar?	SI	No
8. ¿Necesita ayuda para comer, ir al baño o ducharse?	SI	No
9. ¿Pasa la mayor parte del día en la cama o necesita cuidados de manera permanente?	SI	No

*<http://www.modifiedrankin.com/>

Escala GDS

Escala 41c. ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA DE YESAVAGE ABREVIADA.
(VERSION ESPAÑOLA) GDS-VI

1. ¿En general, está satisfecho con su vida?	SI	No
2. ¿Ha abandonado muchas de sus tareas habituales y aficiones?	SI	No
3. ¿Siente que su vida está vacía?	SI	No
4. ¿Se siente con frecuencia aburrido/a?	SI	No
5. ¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?	SI	No
6. ¿Tiene que algo malo pueda ocurrirle?	SI	No
7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	SI	No
8. ¿Con frecuencia se siente desamparado/a, desprotegido/a?	SI	No
9. ¿Prefiere usted quedarse en casa, más que salir y hacer cosas nuevas?	SI	No
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	SI	No
11. ¿En estos momentos, piensa que es estúpido estar vivo?	SI	No
12. ¿Actualmente se siente un/a inútil?	SI	No
13. ¿Se siente lleno/a de energía?	SI	No
14. ¿Se siente sin esperanza en este momento?	SI	No
15. ¿Piensa que la mayoría de la gente está en mejor situación que usted?	SI	No

Puntuación total: las respuestas que indican depresión están en negrita. Cada una de estas respuestas cuenta un punto.

BARTHEL

Escala 5. ÍNDICE DE BARTHEL*

	Valoración
Comer	
Independiente	10
Necesita ayuda para cortar la carne o el pan, extender la mantquilla, etc. ...	5
Dependiente	0
Lavarse	
Independiente: es capaz de lavarse entero usando la ducha o el baño	5
Dependiente	0
 Vestirse	
Independiente: es capaz de ponerse y quitarse toda la ropa sin ayuda	10
Necesita ayuda, pero realiza solo al menos la mitad de la tarea en un tiempo razonable ...	5
Dependiente	0
Areglarse	
Independiente: incluye lavarse la cara y las manos, peinarse, maquillarse, afeitarse, etc. ...	5
Dependiente	0
Deposición (valorar la semana previa)	
Continente: ningún episodio de incontinencia	10
Ocasional: un episodio de incontinencia, necesita ayuda para administrarse enemas o supositorios	5
Incontinente	0
Micción (valorar la semana previa)	
Continente: ningún episodio de incontinencia	10
Ocasional: como máximo un episodio de incontinencia en 24 horas; necesita ayuda para el cuidado de la sonda o el colector	5
Incontinente	0
Usar el retrete	
Independiente: usa el retrete, bacinilla o cufa sin ayuda y sin manchar o mancharse	10
Necesita una pequeña ayuda para quitarse y ponerse la ropa, pero se limpia solo ...	5
Dependiente	0
Trasladarse (sillón/cama)	
Independiente	15
Mínima ayuda física o supervisión verbal	10
Necesita gran ayuda (persona entrenada), pero se sienta sin ayuda	5
Dependiente: necesita guía o ayuda de dos personas; no puede permanecer sentado ...	0
Dambular	
Independiente: camina solo 50 metros, puede ayudarse de bastón, muletas o andador sin ruedas; si utiliza prótesis es capaz de quitársela y ponerla	15
Necesita ayuda física o supervisión para andar 50 metros	10
Independiente en silla de ruedas sin ayuda ni supervisión	5
Dependiente	0
Subir escaleras	
Independiente para subir y bajar un piso sin supervisión ni ayuda de otra persona	10
Necesita ayuda física de otra persona o supervisión	5
Dependiente	0

MOKA TELEFÓNICO

MOKA TELEFÓNICO

Memoria

Cara	Terciopelo	Iglesia	Margarita	Rojo	___/5
Cara	Terciopelo	Iglesia	Margarita	Rojo	

(únicamente se puntúa el primer ensayo)

Fluencia del lenguaje (Animal)

1.	7	13	19	25
2.	8	14	20	26
3.	9	15	21	27
4.	10	16	22	28
5.	11	17	23	29
6.	12	18	24	30

Total nº respuestas: _____
 Nº perseveraciones: _____
 Nº respuestas correctas = Total nº respuestas - nº perseveraciones - nº intrusiones: /9

Orientación

Fecha	Mes	Año	Día	Lugar	Ciudad

_____ / 6

Recuerdo demorado sin clave

	Cara	Terciopelo	Iglesia	Margarita	Rojo
Sin clave					
Pista de categoría					
Pista múltiples opciones					

a) Sin clave: ___/5
 b) Total memoria = Sin clave + Pista de categoría + Pista múltiples opciones: ___/5
Total (a+b) ___/10

Anexo 3: Escalas

Tabla 4. Escala de Rankin Modificada		
Nivel	Grado de discapacidad	
0	Asintomático	Sin limitaciones
1	Discapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas	Es capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2	Discapacidad ligera	Es incapaz de llevar a cabo todas sus actividades habituales previas, pero es capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda.
3	Discapacidad moderada	Requiere alguna ayuda, pero es capaz de caminar sin ayuda de otra persona.
4	Moderadamente severa	Es incapaz de caminar y de atender sus necesidades personales sin ayuda.
5	Severa	Confinamiento a la cama, incontinencia, requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6	Muerte	

Escala NIHSS

Nivel de conciencia	Alerta	0	Pierna izquierda	No claudica. BM 5	0
	Somnoliento	1		Claudica. BM 4	1
	Estuporoso	2		Algún esfuerzo contra gravedad.	
	Coma	3		BM 3	2
Preguntas LOC	Responde ambas correctamente	0	Pierna derecha	Sin esfuerzo contra gravedad.	
	Responde una correctamente	1		BM 2-1	3
	Incorrecto	2		Ningún movimiento. BM 0	4
Órdenes LOC	Realiza ambas correctamente	0	Ataxia de miembros	No claudica. BM 5	0
	Realiza una correctamente	1		Claudica. BM 4	1
	Incorrecto	2		Algún esfuerzo contra gravedad.	
Mirada	Normal	0	Sensibilidad	BM 3	2
	Parálisis parcial de la mirada	1		Sin esfuerzo contra gravedad.	
	Desviación oculocefálica	2		BM 2-1	3
Campos visuales	Sin déficit campimétricos	0	Lenguaje	Ningún movimiento. BM 0	4
	Cuadrantanopsia	1		Ausente	0
	Hemianopsia homónima	2		Presente en una extremidad	1
	Hemianopsia homónima bilateral, cieguera	3		Presente en dos extremidades	2
Parálisis facial	Movimientos normales y simétricos	0	Extinción	Si está presente se localiza en:	
				Brazo derecho (1: sí; 0: no)	
				Brazo izquierdo (1: sí; 0: no)	
				Pierna derecha (1: sí; 0: no)	
Brazo izquierdo	Parálisis parcial	2	Disartria	Pierna izquierda (1: sí; 0: no)	
	Parálisis completa	3		Normal	0
	No claudica. BM 5	0		Hipoestesia ligera a moderada	1
	Claudica. BM 4	1		Hipoestesia severa o anestesia.	2
Brazo derecho	Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2	Extinción	Normal, sin afasia	0
	Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3		Afasia ligera a moderada	1
	Ningún movimiento. BM 0	4		Afasia severa. Broca, Wernicke...	2
	No claudica. BM 5	0		Afasia global o mutismo	3
	Claudica. BM 4	1		Articulación normal	0
	Algún esfuerzo contra gravedad. BM 3	2		Ligera a moderada	1
	Sin esfuerzo contra gravedad. BM 2-1	3		Severa o anartria	2
Ningún movimiento. BM 0	4	Sin anormalidad	0		
			Parcial (sólo una modalidad afectada)	1	
			Completa (más de una modalidad)	2	

BM: balance motor.

Versión española simplificada de la escala NIHSS [67]

Índice de Tablas

	Pág.
Tabla 1	Definición clínica práctica de la epilepsia. 14
Tabla 2	Características clínicas y demográficas de los pacientes con ictus agudo y crisis sintomáticas agudas. 52
Tabla 3	Características clínicas y demográficas de los pacientes con ictus agudo y epilepsia a largo plazo. 53
Tabla 4	Escala de Rankin Modificada (Anexos). 93

Índice de Figuras

		Pág.
Figura 1	Escala SELECT (Galovic et al) Parámetros incluidos en la escala SeLECT y puntuación correspondiente.	18
Figura 2	Visión conceptual de los diferentes procesos epileptogénicos y factores de riesgo implicados en el desarrollo de epilepsia después de un daño cerebral agudo (Adaptación de Klein et al 2017).	24
Figura 3	Representación de los diferentes procesos fisiopatológicos inmunológicos e inflamatorios desencadenados tras una lesión aguda cerebral.	26
Figura 4	Evolución de la epileptogénesis y desarrollo de comorbilidades después del ictus agudo.	27
Figura 5	Radar chart que muestra la media de los valores de los biomarcadores analizados.	53

- Figura 6 Curvas ROC que muestran los puntos de corte óptimos para los biomarcadores TNF-R1 y NCAM 54
- Figura 7 Combinación de biomarcadores y riesgo de crisis sintomáticas agudas. El riesgo de presentar una crisis sintomática aguda aumentó a 9,2% al combinar ambos biomarcadores 55
- Figura 8 Curva ROC sobre el modelo predictivo para las crisis sintomáticas agudas. La capacidad predictiva del modelo de regresión fue superior para la combinación de las variables clínicas junto con los biomarcadores (73,5%; IC 95%: 65,1% - 81,9%) que para las variables clínicas de forma aislada (64%; IC 95%: 55%-72,9%) 55
- Figura 9 Radar chart que muestra la media de los valores de los biomarcadores analizados 58
- Figura 10 Combinación de los biomarcadores predictivos (Endostatina >1,203; S100B <1,364; Hsc70<2,496). El riesgo de epilepsia se incrementa un 2,6% al añadir cualquiera de los biomarcadores, un 5,0% después de añadir dos de los tres biomarcadores de manera aleatoria y hasta un 16,8% combinando los tres. 59

Figura 11 Curva ROC sobre el modelo predictivo de epilepsia. La 60
capacidad predictiva del modelo de regresión fue mayor al
combinar las diferentes variables clínicas con los biomarcadores
sanguíneos (Endostatina, S100B y HsC70) respecto al uso
aislado de las variables clínicas.